

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA



TESIS DOCTORAL

**Métodos de evaluación de dosis y calidad de imagen en la
nuevas tecnologías de mamografía**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

María Castillo García

DIRECTORA

Margarita Chevalier del Río

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Radiología y Medicina Física

Programa de doctorado en Ciencias Biomédicas

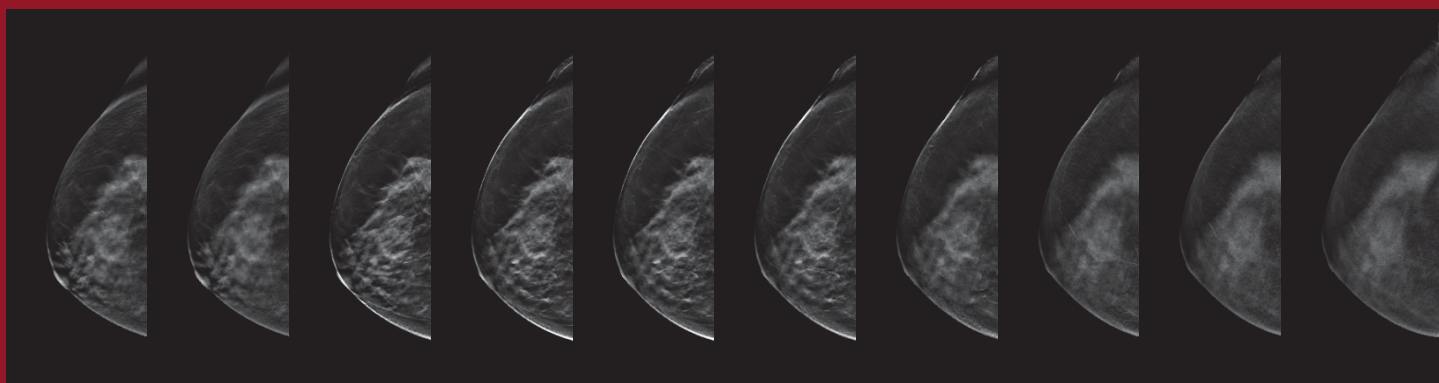


TESIS DOCTORAL

**MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE DOSIS Y CALIDAD DE IMAGEN
EN LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS DE MAMOGRAFÍA**

MARÍA CASTILLO GARCÍA

Directora
MARGARITA CHEVALIER DEL RIO



2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Radiología y Medicina Física

Programa de doctorado en Ciencias Biomédicas



TESIS DOCTORAL

**MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE DOSIS Y CALIDAD DE IMAGEN EN LAS
NUEVAS TECNOLOGÍAS DE MAMOGRAFÍA**

Memoria para optar al grado de doctor presentada por

MARÍA CASTILLO GARCÍA

Directora

MARGARITA CHEVALIER DEL RIO

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Radiología y Medicina Física

Programa de doctorado en Ciencias Biomédicas



TESIS DOCTORAL

MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE DOSIS Y CALIDAD DE IMAGEN EN LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS DE MAMOGRAFÍA

Memoria para optar al grado de doctor presentada por

MARÍA CASTILLO GARCÍA

Madrid, 2017

A Sergio, Belén, Pablo y Ana.

“La libertad es uno de los más preciosos dones que a los hombres dieron los cielos; con ella no pueden igualarse los tesoros que encierran la tierra y el mar: por la libertad, así como por la honra, se puede y debe aventurar la vida.”

“El amor junta los cetros con los cayados; la grandeza con la bajeza; hace posible lo imposible; iguala diferentes estados y viene a ser poderoso como la muerte.”

El ingenioso hidalgo de Don Quijote de la Mancha

Miguel de Cervantes

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que me han ayudado a finalizar esta tesis sino que además han sido colaboradores y compañeros del camino recorrido que me ha llevado hasta aquí.

En primer lugar quiero dar las gracias a mi directora, Margarita Chevalier, sin su empeño y confianza esta tesis no estaría finalizada. Por todo el trabajo conjunto realizado, por todo lo que me has enseñado y lo que he aprendido.

A Alfonso Calzado y Diego García Pinto así como a los compañeros/as del departamento de Física Médica. A Irene Hernández y Alejandro Rodríguez, con los que he compartido trabajos aunque haya sido en la distancia.

Mi agradecimiento a Julia Garayoa y a Julio Valverde del servicio de Protección Radiológica de la Fundación Jimenez Díaz y a los radiólogos de la unidad de mama Alejandro, Carmen y Olivia.

A toda mi familia, desde los abuelos que recogen a los nietos del colegio a los tíos y primos por el tiempo y la ayuda recibida siempre.

A Belén, Pablo y Ana y en especial a Sergio, por todo el tiempo y el esfuerzo de todos los días. Por el cariño con el que me recibís, sobre todo aquellos en los que he tenido un duro día de trabajo. Y aunque todo esto es muy importante vosotros lo sois más.

INDICE

AGRADECIMIENTOS	IX
INDICE	XI
LISTA DE CONTRIBUCIONES	XV
RESUMEN	XVII
SUMMARY	XXVII
ABREVIATURAS	XXXV
1. INTRODUCCIÓN	1
1. ANTECEDENTES	1
2. CARACTERÍSTICAS DE LA MAMA	2
3. CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS DE LOS TEJIDOS MAMARIOS Y DE LOS HALLAZGOS ..	3
4. CARACTERÍSTICAS DE LOS EQUIPOS DE MAMOGRAFÍA	4
5. LIMITACIONES DE LOS EXÁMENES MAMOGRÁFICOS, IMPACTO EN EL DIAGNÓSTICO	6
6. TOMOSÍNTESIS DE MAMA	7
6.1. Adquisición de las proyecciones	8
6.1.1. Geometría del movimiento tubo de rayos X	9
6.1.2. Movimiento del tubo de rayos X	10
6.1.3. Rango angular, número de proyecciones y dosis.	11
6.2. Radiación dispersa	14
6.3. Factores de exposición.	15
6.4. Algoritmos de reconstrucción	15
7. CARACTERIZACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO DE LOS SISTEMAS DE TOMOSÍNTESIS	16
7.1. Adquisición de la imagen: proyecciones	17
7.1.1. Detector. Función de Respuesta	17
7.1.2. Detector. Resolución espacial	18
7.1.3. Detector. Ruido	18
7.1.4. Control Automático de la exposición: Relación-contraste-ruido	20
7.2. Reconstrucción: planos o cortes	21
7.2.1. Resolución en los planos reconstruidos (XY-MTF)	21
7.2.2. Resolución en profundidad (Z-PSF)	22

7.2.3.	Función de dispersión de artefactos (FDA)	24
8.	CALIDAD DE IMAGEN EN TOMOSÍNTESIS	25
8.1.	Estudios clínicos.	26
8.2.	El maniquí TOR MAM	26
9.	DOSIMETRÍA EN LOS EXÁMENES DE TOMOSÍNTESIS	28
9.1.	Estimación de la glandularidad	29
9.2.	Métodos dosimétricos en DBT	30
9.2.1.	Métodos dosimétricos en el marco europeo	30
9.2.2.	Métodos dosimétricos en el marco norteamericano	31
9.3.	Protocolos clínicos e imagen sintética	32
2.	MOTIVACIÓN HIPOTESIS Y OBJETIVOS	33
3.	MATERIALES MÉTODOS Y RESULTADOS	35
1.	Comparación de los valores de dosis calculados con dos modelos distintos.	37
2.	Calidad de imagen y ahorro de dosis con la imagen sintetizada	51
3.	Comparación entre la mamografía convencional y la sintetizada	61
4.	Evaluación de los aspectos técnicos de la calidad de imagen en equipos clínicos de tomosíntesis de mama.	71
5.	Evaluación de dos algoritmos automáticos para estimar la glandularidad	85
4.	DISCUSIÓN	97
4.1.	Valores de dosis promedio en tejido glandular [1]	98
4.2.	El valor diagnóstico de la imagen sintética [2, 3]	102
4.2.1.	Estudio con pacientes	102
4.2.2.	Estudio con maniqués.	105
4.3.	Caracterización de los sistemas de tomosíntesis [4]	107
4.4.	Estimación de la densidad de la mama [5]	114
5.	CONCLUSIONES	119
6.	TRABAJO FUTURO	121
7.	APENDICE	123
7.1.	APÉNDICE 1. MANIQUÍES	123
7.1.1.	Maniquí cálculo FDA	123
7.1.2.	Maniquí cálculo MTF-XY	123

7.1.3.	Maniquí cálculo MTF-Z	124
7.2.	APÉNDICE 2. SOFTWARE	125
7.2.1.	Cálculo de la FDA	125
7.2.2.	Cálculo MTF-XY	130
7.2.3.	Cálculo de la resolución-Z.....	132
7.3.	APÉNDICE 3. OTRAS CONTRIBUCIONES.....	135
8.	BIBLIOGRAFÍA	137

LISTA DE CONTRIBUCIONES

Esta tesis está compuesta por 5 publicaciones en campo de la imagen médica y radiología. Se han ordenado por el orden cronológico en el que se ha desarrollado el trabajo, ya que en algún caso el orden de publicación se ha alterado.

[1] Castillo M, Chevalier M, Calzado A, Garayoa J, Valverde J. Comparative study of patient doses calculated with two methods for breast digital tomosynthesis. *Revista de Fisica Medica* 2015, 16(3), 35-46.

[2] Castillo M, Garayoa J, Estrada C, Tejerina A, Benitez O, Alcazar A, Valverde J, Chevalier M. Tomosíntesis de mama: mamografía sintetizada versus mamografía digital. Impacto en la dosis. *Revista de Senología y Patología Mamaria* 2015, 28(1), 3-10.

[3] Garayoa J, Hernández-Girón I, Castillo M, Valverde J, Chevalier M. Digital breast tomosynthesis: Image quality and dose saving of the synthesized image. H.Fujita, T. Hara and C. Muramatsu (Eds): *IWDM 2014. LNCS 2014;8539:150-7*.

[4] Rodríguez-Ruiz A, Castillo M, Garayoa J, Chevalier M. Evaluation of the technical performance of three different commercial digital breast tomosynthesis systems in the clinical environment. *Physica Medica* 2016, 32(6), 767-777.

[5] Castillo-García M, Chevalier M, Garayoa J, Rodriguez-Ruiz A, García-Pinto D, Valverde J. Automated breast density computation in digital mammography and digital breast tomosynthesis: influence on mean glandular dose and Bi-Rads density categorization. *Acad Radiol*. 2017 Feb 14. pii: S1076-6332(17)30062-4. [Epub ahead of print]

RESUMEN

Métodos de evaluación de dosis y calidad de imagen en las nuevas tecnologías de mamografía

Introducción

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la población femenina tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. En España se diagnostican unos 26.000 casos al año, lo que representa casi el 30% de todos los tumores en la mujer en nuestro país. La mayoría de los casos se diagnostican entre los 35 y los 80 años, con un máximo entre los 45 y los 65. En España el cáncer de mama es el que más muertes produce al año entre las mujeres (más de 6000).

La detección precoz del cáncer de mama es el objetivo de los programas de cribado poblacionales puestos en marcha en todas las comunidades de nuestro país. Estos programas se basan en la obtención de imágenes mamográficas (imagen de la mama por rayos X) por ser esta modalidad de imagen la que tiene una mayor sensibilidad para la detección precoz del cáncer. La mamografía convencional tiene ciertas limitaciones, como es la acumulación de toda la información del volumen en un plano. Esto provoca la superposición de estructuras pudiendo dar lugar al enmascaramiento de lesiones (falsos negativos) o a su simulación (falsos positivos). El desarrollo de detectores digitales para mamografía en los últimos años ha impulsado la aparición de nuevas modalidades de imagen de mama con rayos X como son la tomosíntesis, la tomografía computarizada de mama o las técnicas de realce de contraste.

La tomosíntesis de mama es la modalidad que ha tenido un desarrollo mayor con un crecimiento exponencial en el número de unidades instaladas en los últimos 5 años. En estos equipos, el tubo de rayos X se desplaza describiendo una trayectoria en forma de arco con un rango angular limitado. Durante el trayecto se adquieren imágenes de proyección desde diferentes ángulos a partir de las cuáles se reconstruyen múltiples planos paralelos al detector. Cada uno de estos

planos contiene la información de un volumen de 1 mm de espesor reduciendo en buena medida la superposición de estructuras. Los primeros estudios clínicos llevados a cabo en los que se comparaba la capacidad diagnóstica de la mamografía digital con la tomosíntesis evidenciaron ventajas para la tomosíntesis asociadas al aumento de la tasa de cánceres detectados y a la reducción de la tasa de rellamadas. Este beneficio es a costa de un aumento del número de proyecciones y, por consiguiente, de un incremento de la dosis y del riesgo de radioinducción de cáncer. La Food and Drug Administration aprobó el uso clínico de la DBT supereditado a la adquisición de mamografías convencionales junto con las proyecciones de DBT para asegurar el diagnóstico de las microcalcificaciones. Los valores de dosis resultantes equivalen a multiplicar por un factor entre 2 y 3 las dosis de la mamografía digital. Para reducir las dosis se ha propuesto la utilización de una imagen sintética construida a partir de los planos reconstruidos de la tomosíntesis. Su capacidad diagnóstica es objeto de análisis en numerosos estudios tanto clínicos como físicos en los que se trata de demostrar su no inferioridad frente a la imagen convencional.

Se han desarrollado múltiples estudios teóricos como experimentales con el objetivo de determinar la configuración óptima de los parámetros que rigen la calidad de imagen en DBT. Estos estudios han cristalizado en una diversidad de configuraciones de los sistemas comercializados ya que las ventajas de cada combinación tienen un coste dando lugar a soluciones diferentes para solventar las posibles deficiencias. Las diferencias más notables se encuentran en el rango angular, el número de proyecciones, el movimiento del tubo y la calidad del haz. Los algoritmos de reconstrucción tienen un papel determinante en la calidad de la imagen final. La capacidad diagnóstica de la imagen sintética queda completamente supereditada a las opciones concretas de cada sistema de tomosíntesis.

La falta de una experiencia previa en esta modalidad de imagen así como la diversidad de configuraciones hacen necesario definir herramientas y ensayar procedimientos que permitan caracterizar el funcionamiento de estos equipos, evaluar su calidad de imagen y estimar los valores de dosis de radiación impartidas.

Motivación y objetivos

Esta tesis está motivada por la necesidad de tener un conocimiento profundo del funcionamiento de los sistemas de tomosíntesis que posibilite el desarrollo de métodos adecuados para valorar la calidad de imagen y las dosis de radiación impartidas.

Objetivos:

1. Estimación de los valores de dosis glandular media de los exámenes de tomosíntesis. Comparación con los valores de dosis de mamografía convencional.
2. Comparación de las dosis estimadas con los métodos dosimétricos recomendados en América del Norte (EE.UU. y Canadá) y en Europa.
3. Análisis del impacto en los valores de dosis del protocolo de examen de tomosíntesis recomendado por cada fabricante.
4. Análisis de la calidad de la imagen sintética empleando maniquís e imágenes de pacientes.
5. Desarrollo de maniquís para la evaluación de la calidad de imagen en tomosíntesis de mama y del software necesario para evaluar las imágenes.
6. Evaluación de diferentes equipos de tomosíntesis de mama comercializados haciendo uso de las herramientas desarrolladas
7. Análisis de métodos automáticos de computación de la densidad de la mama basados en los exámenes de tomosíntesis.
8. Estimación de los valores de dosis glandular media de los exámenes de tomosíntesis utilizando la densidad de mama computada. Comparación con los valores de dosis obtenidos con los valores de densidad habituales.

Resultados

Esta tesis está constituida por cinco artículos científicos.

El primer artículo [1] se centra en la estimación de los valores de dosis de radiación impartidos a una muestra de pacientes en exámenes de tomosíntesis y su comparación con los impartidos en mamografía digital. El estudio fue llevado a cabo en el equipo Selenia Dimensions (Hologic Inc, Bedford, USA) recién instalado en un gran hospital de la Comunidad de Madrid. Las dosis fueron

estimadas de acuerdo con la metodología propuesta en los protocolos europeos. Un segundo objetivo fue comparar los valores de dosis calculados con los estimados de acuerdo con el método propuesto en los protocolos americanos (EE.UU y Canadá).

Para el intervalo de espesores de mama más frecuente (50 - 60 mm), la mediana de los valores de DG por vista (CC o MLO) fue de 1.3 mGy en la modalidad FFDM y de 1.7 mGy en la modalidad DBT. Ambos valores son inferiores al valor de referencia de DG por imagen (2.5 mGy) propuesto en los protocolos. La sustitución de la FFDM por la DBT supone un 32% de incremento en la DG para las mamas más frecuentes. El valor de la mediana de DG por vista para el modo COMBO (FFDM+DBT) fue 2.98 mGy excediendo el valor de referencia. El valor de DG por examen COMBO de dos vistas por mama fue 6.0 mGy frente a 2.52 mGy para el examen FFDM de dos vistas por mama hecho con el mismo equipo. En este estudio se concluyó que la sustitución de la FFDM por la DBT en el modo COMBO (recomendado por el fabricante) supone multiplicar la DG por un factor 2.4 para las mamas más frecuentes.

La comparación de los valores de DG estimados con los métodos europeo y americano mostró que no había diferencias estadísticamente significativas para la modalidad DBT. Para la modalidad FFDM, las diferencias fueron significativas encontrándose que los valores DG obtenidos con el método americano superaban en un 10% a los del método europeo. Para las mamas con espesores entre 5 y 6 cm, la DG de la modalidad COMBO estimada con el método americano es un factor 2.2 mayor que la DG estimada para FFDM.

El cociente entre los valores de DG de la DBT y de la FFDM obtenidos con el método americano es un 11.5% menor que el obtenido con el método europeo. Este resultado pone de manifiesto la relevancia del método utilizado para estimar las dosis a la hora de valorar el impacto del examen de tomosíntesis. Estos resultados también dan una explicación a la variabilidad de valores de DG publicados en diferentes estudios.

En el segundo artículo [2] se aborda el estudio comparativo de la calidad imagen sintética (IS) frente a la mamografía digital con imágenes de pacientes adquiridas en la modalidad COMBO y

de un maniquí (TORMAM). La IS es la imagen generada en el equipo Selenia Dimensions (Hologic Inc, Bedford, USA) comercializada con la denominación C-View.

Se encontró que existían diferencias estadísticamente significativas en la sensibilidad y la especificidad para la detección de las distorsiones que fueron mayores para la imagen sintética. Este resultado se invierte para los nódulos para los que la especificidad de la IS fue del 25% frente al 57% de la imagen FFDM. La categorización de las lesiones en benignas y malignas no presentó diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de imágenes. Sin embargo, se observó que el 16% de las lesiones malignas no se visualizaron en la imagen FFDM reduciéndose este porcentaje al 7% en las IS.

El maniquí TORMAM utilizado en este estudio presenta la peculiaridad de contener agrupaciones de microcalcificaciones inmersas en un fondo estructurado. Además contiene objetos de bajo contraste (fibras y masas) incluidos en un fondo uniforme. Los resultados de la evaluación visual de la detectabilidad y visibilidad de los objetos de test hecha por 7 observadores evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre la IS y la FFDM. Se encontraron peores resultados con la IS para la visibilidad de los objetos de bajo contraste y de las fibras incluidas en el fondo uniforme del maniquí debido a la presencia de artefactos del procesado. Resultados opuestos se obtuvieron para el fondo estructurado. En este caso, la IS presentaba ventajas para la detectabilidad de las microcalcificaciones frente a la FFDM.

De acuerdo con los valores de dosis estimados para las mamas más frecuentes (espesor entre 5 y 6 cm), sustituir la imagen FFDM por la imagen IS significa una reducción del 44% en las dosis respecto al modo COMBO o un aumento del 26% respecto a las dosis de la mamografía digital del mismo equipo.

En la contribución **[3]** las imágenes IS y FFDM del maniquí TORMAM se evalúan con observadores matemáticos. Se utilizan dos figuras de mérito para analizar las diferencias entre las IS y las FFDM del maniquí que son la relación contraste-ruído (RCR) y el índice de detectabilidad (d'). Este último parámetro constituye la respuesta del modelo de observador considerado que fue el non-prewhitening matched filter (NPW). Los valores de d' estimados para los discos de bajo contraste

del maniquí incluidos en el fondo uniforme son inferiores para las imágenes IS en contradicción con lo que se obtiene para el parámetro RCR. Por tanto, el NPW parece reproducir mejor los resultados hallados con la evaluación visual en [2]. El valor de ambos parámetros aumenta linealmente con el contraste nominal de los objetos de bajo contraste como cabía esperar.

En [4] se abordó la caracterización de los tres sistemas con mayor implantación en nuestro país (Hologic (Dimensions), Fujifilm (Innovality) y Siemens (Inspiration)). Para llevar a cabo este trabajo fue necesario el desarrollo previo de herramientas destinadas a las medidas experimentales así como para el software de análisis de las imágenes. Se estudiaron la función de respuesta del detector y las componentes del ruido en la modalidad FFDM y en las proyecciones de la DBT; el control automático de exposición; se analizó la resolución de las proyecciones, de los planos reconstruidos (MTF-XY) y en profundidad (MTF-Z); finalmente, se determinó la anchura de la dispersión de artefactos.

La función de respuesta (FR) del detector es una función lineal para FFDM y para las proyecciones en todos los sistemas analizados con una ganancia mucho mayor para las proyecciones de la DBT. En las proyecciones de DBT, la contribución del ruido cuántico es muy superior al ruido estructural o al ruido electrónico pese a los valores bajos de exposición con los que se adquieren estas proyecciones. Con respecto al funcionamiento del control automático de exposición, los valores de la RCR obtenidos para distintos espesores de PMMA en las proyecciones de la DBT son inferiores a los obtenidos para la imagen FFDM. En la adquisición de las proyecciones no se utiliza la rejilla antidifusora lo que unido a la baja exposición con la que son adquiridas produce un incremento del ruido importante que reduce drásticamente los valores de la RCR. Se demuestra que los sistemas con mayor rango angular presentan valores más bajos de la RCR para los planos reconstruidos.

El movimiento continuo del tubo en los tres sistemas analizados produce una pérdida importante de resolución que es mucho más notoria para los sistemas con mayor rango angular y a medida que aumenta la altura con respecto al detector. En este trabajo también se comprobó que los sistemas que aplican un “binning” o unión de píxeles tienen una pérdida importante de resolución incluso en alturas próximas al detector debido al aumento en el tamaño de pixel. La

resolución en los planos reconstruidos (XY-MTF) presenta una caída importante a bajas frecuencias acompañada de un desplazamiento del máximo hacia frecuencias intermedias debido a la presencia del denominado artefacto de “overshooting”. Este comportamiento es notorio tanto en la MTF medida en la dirección del movimiento del tubo como en la perpendicular. Los estudios teóricos predicen una resolución mayor en los planos para sistemas con rango angular estrecho. Sin embargo, el “pixel binning” da lugar a una pérdida importante de resolución que es más notable en la resolución medida en la dirección paralela al movimiento del tubo. La resolución en profundidad obtenida en todos los casos está limitada por la ineficiencia en la eliminación de los artefactos de reconstrucción de los algoritmos. Esto da lugar a una resolución peor que el espesor de 1 mm de los planos reconstruidos fijado en todos los sistemas. Se comprobó que la resolución en profundidad es mayor para los sistemas con rango angular ancho que para los de rango angular estrecho. En ambos casos, su valor está modulado por los filtros usados con los algoritmos de reconstrucción que pueden mejorar el valor de este parámetro en mayor o menor extensión. La función de dispersión de artefactos (FDA) proporciona una medida de la extensión de los artefactos generados en el proceso de reconstrucción. Se determina utilizando una matriz de pequeñas bolas distribuidas de forma equiespaciada. El valor de la FDA en los equipos con rango angular ancho resultó menor que la medida para los sistemas con rango angular estrecho. Este resultado es consistente con el obtenido para la resolución en profundidad.

Los valores de dosis glandular promedio (DG) estimados para distintos espesores de PMMA fueron siempre superiores para la DBT. Estos valores fueron siempre inferiores a los valores de referencia. El aumento de los valores de DG con el espesor de PMMA es muy dependiente de la calibración del sistema de DBT mientras que sigue un comportamiento muy similar cuando los equipos operan en la modalidad de FFDM. Para un espesor de 45 mm de PMMA, la relación entre las DG de la DBT y de la FFDM estuvo comprendida entre 1.34 y 2.58.

En la contribución [5] se abordó un análisis comparativo de dos algoritmos para el cálculo automático de la densidad de la mama (Vbd) a partir de imágenes de mamografía digital (FFDM) y de las proyecciones de tomosíntesis. Los estudios demuestran que la densidad de la mama

reduce la sensibilidad de la mamografía. Asimismo, este parámetro es un predictor del riesgo de desarrollo de cáncer de mama. Ambos aspectos están siendo considerados en los programas de detección precoz de cáncer de mama (screening en adelante) con el objetivo de establecer modalidades de screening en función de la densidad de mama de cada mujer. Por otro lado, la proporción de tejido glandular determina el riesgo de cáncer radioinducido por lo que es un dato necesario para el cálculo de la dosis promedio en tejido glandular.

Los dos algoritmos comparados han sido desarrollados y comercializados por Hologic bajo la denominación Quantra. El estudio está parcialmente motivado por la necesidad de determinar la validez de los resultados obtenidos con el algoritmo que opera sobre las proyecciones de DBT. Este algoritmo sustituye al que opera sobre las imágenes de FFDM cuando la imagen sintética reemplaza a las imágenes FFDM. En el estudio se incluyeron un total de 561 pacientes con edades comprendidas entre los 32 y 86 años. Todas las pacientes habían sido sometidas a un examen COMBO (DBT+FFDM) en el que se utiliza la misma compresión para ambas adquisiciones.

En el estudio se comprueba que los valores para los parámetros proporcionados por ambos algoritmos presentan diferencias estadísticamente significativas pero están bien correlacionados. Los valores de la densidad volumétrica (Vbd) y del área de densidad mamaria (Abd) calculados con Q2D son mayores que los reportados por Q3D (8% y 77% respectivamente). Las diferencias más importantes se encontraron para las mamas más gruesas. Los valores de Vbd estimados por Q2D y Q3D para el 75% de las mamas son iguales o inferiores a 19% y 17% respectivamente. Estos valores distan mucho de los habitualmente considerados en los estudios dosimétricos.

Q2D y Q3D clasifican cada mama dentro de una de las cuatro categorías BIRADS habitualmente utilizadas en los informes de los exámenes de mamografía. Las diferencias en los Vbd no se reflejaron en la clasificación proporcionada por cada uno de los algoritmos y ambos incluyeron a la mayoría de las mamas en las categorías BIRADS b y c (mamas con áreas dispersas de densidad fibroglandular y mamas heterogéneamente densas).

Las diferencias entre los valores de Vbd obtenidos con ambos algoritmos no dan lugar a diferencias en los valores de DG. Las medianas de los valores de DG de los exámenes de DBT y de FFDM obtenidos para las mamas densas son similares. En consecuencia, el uso de la DBT para el diagnóstico de las mamas muy densas no implica una penalización en término de dosis y si implica un beneficio considerable teniendo presente que la densidad disminuye de forma considerable la sensibilidad de la mamografía. Las diferencias con las glandularidades habitualmente utilizadas en los protocolos europeos (Dance y col.) son importantes mostrando que las DG obtenidas con estos valores están subestimadas en un 6% en promedio.

Conclusiones

Esta tesis doctoral presenta los resultados obtenidos en la caracterización del funcionamiento de los sistemas de tomosíntesis. El carácter novedoso de estos sistemas requiere la investigación de metodologías que permitan evaluar la calidad de imagen y determinar los valores de dosis.

En primer lugar, se han determinado los valores de dosis promedio en tejido glandular (DG) impartidos a pacientes en los tres modos de operación del sistema de tomosíntesis de mama: convencional (FFDM), tomosíntesis (DBT) y COMBO (FFDM+FFDM). Los valores de DG en los modos FFDM y DBT (dosis por barrido) no superan los valores de referencia recomendados en los protocolos europeos. Sin embargo, en la modalidad COMBO, que es la aprobada en el uso clínico de estos sistemas, la DG supera los valores de referencia. El valor de la DG del examen COMBO (dos vistas (CC y MLO)) es un factor 2.4 superior al de la FFDM.

En segundo lugar, se ha analizado la capacidad diagnóstica de la imagen sintética, se ha evaluado la calidad de imagen con métodos físicos y se ha estimado la reducción de dosis que supone utilizar esta imagen sustituyendo a la FFDM. Los estudios con pacientes y con maniqués con fondo estructurado muestran que la imagen sintética presenta una calidad de imagen no inferior a la de la imagen convencional. El resultado se invierte cuando se comparan las imágenes sintética y convencional de maniquís con fondo homogéneo. De acuerdo con los valores de dosis estimados para las mamas más frecuentes (espesor entre 5 y 6 cm), sustituir la imagen FFDM por

la imagen IS significa una reducción del 44% en las dosis respecto al modo COMBO o un aumento del 26% respecto a las dosis de la mamografía digital del mismo equipo.

En tercer lugar se ha caracterizado el funcionamiento de tres de los sistemas de tomosíntesis que tienen una mayor implantación. En este estudio se han verificado a grandes rasgos las predicciones teóricas sobre influencia de los parámetros de la DBT en la calidad de imagen. No pudo identificarse ninguna combinación de parámetros de tomosíntesis que proporcionase una calidad superior. En todos los casos, existen muchos factores que modulan el resultado final. Por ello, es necesario una mayor investigación sobre métodos y maniquís que aporten esa información.

En cuarto lugar se ha analizado un algoritmo de cálculo automático de la densidad de la mama (Quantra) basado en las proyecciones de la tomosíntesis. Se comprobó que los valores de densidad proporcionados por este algoritmo eran inferiores en media a los encontrados con un algoritmo basado en las imágenes FFDM del mismo fabricante. Las diferencias en los valores de densidad de ambos algoritmos no influyeron en la clasificación BIRADS de las pacientes analizadas que fueron incluidas mayoritariamente en las categorías b y c. Las diferencias en los valores de densidad no produjeron tampoco diferencias significativas en los valores de DG. Se demuestra que para las mamas densas, el examen de DBT no implica una penalización en término de dosis y puede significar un beneficio en el diagnóstico.

SUMMARY

Methods of dose and image quality evaluation in new mammography technologies

Introduction

Breast cancer is the most common tumor in the female population in developed and developing countries. There are 26,000 new cancer cases in Spain per year, representing almost 30% of all women's tumors in our country. Most cases are diagnosed between the ages of 35 and 80, with a maximum between 45 years and 65 years. Breast cancer is the leading cause of cancer-related deaths among women, more than 6000 a year in Spain.

Early detection of breast cancer is the goal of population screening programs. These programs are based on mammographic images (X-ray breast imaging) as it is demonstrated its higher sensitivity for the detection of early-stage breast cancer. Conventional mammography has limitations due to full breast volume is projected in a plane. This causes the overlapping of breast tissue, which can obscure important features of malignancy (false negatives). Overlapping tissue is also a frequent cause of false-positive findings. Advances in the development of digital detectors have led to the development of new breast imaging modalities in recent years such as breast tomosynthesis, dual energy contrast-enhancement or breast TC.

Digital breast tomosynthesis (DBT) has experimented an exponential growing in the last five years with an important number of units installed around the world. The X-ray tube in DBT moves along a limited arc during exposure. During this trajectory several low-dose projections are acquired from different angles that are used to reconstruct multiple thin slices parallel to the detector plane. Each slice represents a smaller volume largely reducing the tissue overlapping. Regarding the clinical potential of DBT, several large-population based breast screening trials and research studies indicate that DBT examinations increase the cancer detection rate and reduce the recall rate. This benefit has the cost of higher radiation doses than in FFDM with an increase

in the risk of a radioinduced cancer. The Food and Drug Administration approved the DBT clinical use conditioned to the acquisition of conventional mammograms together to DBT projections to guaranty microcalcification diagnosis. Thus doses delivered in DBT examinations are a factor between 2 to 3 times the doses of FFDM examinations. Synthetic images (SI) built from the reconstructed slices are being proposed as an alternative to FFDM images. The diagnosis capability of SI is being analyzed in numerous clinical and physical studies.

Several technical optimization investigations have been carried out in order to determine the most suitable DBT parameters for image quality. However, no optimal general configuration has been found since generally every advantage comes at a cost, which leads to a wide variety of DBT configurations observed in current commercial systems. The most important differences lie in the angular range, number of projections, tube motion and X-ray beam quality. Reconstruction algorithms play an important role in the final image quality. The SI quality is totally dependent on the particular option of each DBT system.

The lack of previous experience in this image modality as well as the diversity of configurations make it necessary to define tools and to test procedures that allow to characterize the performance of DBT systems, to evaluate their image quality and to estimate the radiation dose values imparted.

Motivation and objectives

This thesis is motivated by the need to have a thorough knowledge of the tomosynthesis systems performance that enabled the development of adequate methods to evaluate the image quality and radiation doses imparted.

The goals were as follows:

1. To compute mean glandular dose imparted in DBT examinations. To compare with mean glandular dose delivered in FFDM examinations.
2. To compare dosimetry methods usually employed in Europe and USA and Canada.

3. To analyze the impact on mean glandular dose of DBT examination protocols recommended by the manufacturers.
4. To develop specific phantoms and software for image quality evaluation.
5. To evaluate the performance of commercialized DBT systems in the clinical environment.
6. To analyze the synthetic image by means of patient images and phantoms.
7. To analyze the performance of automatic algorithms for breast density computation.
8. To estimate mean glandular dose using the breast density computed with the automatic algorithms.

Results

This PhD thesis is comprised by five papers.

The first article [1] is focused on the computation of radiation doses delivered to a sample of patients from DBT examinations and its comparison with dose values imparted in FFDM examinations. The study was developed with the system Selenia Dimensions (Hologic Inc, Bedford, USA) that was just installed in a hospital at Madrid Autonomous Community. Mean glandular doses (DG) were estimated following the European protocols. A second objective of this paper was to compare the computed DG values with the values estimated following the American methods (USA and Canada). For breasts with thickness of between 50 and 60 mm (more frequent thickness), median DG values per view (CC or MLO) was 1.3 mGy and 1.7 mGy for FFDM and DBT respectively. Both values are lower than the reference value (2.5 mGy) adopted in the European protocols. For these breasts, to replace FFDM by DBT yields to a DG increase of 32%. The median DG value per view for the COMBO (FFDM+DBT) mode was 2.98 mGy which is higher than the reference value. The median DG values per an examination of two views per breast (the one performed at the installation) was 6.0 mGy for the COMBO mode and 2.52 mGy the FFDM modality. Thus, DG values delivered in COMBO examination are 2.4 times higher than for FFDM examinations.

DG values estimated with the American and European protocols do not have differences statistically significant for DBT acquisitions. However, DG values for FFDM computed according

with the American protocol are 10% higher. For breasts with thickness of between 50 and 60 mm, DG values for the COMBO mode estimated with the American protocol were 2.2 times higher than the DG for FFDM.

The ratio between DG values from DBT and FFDM estimated with the American protocol is 11.5% smaller than the ratio with DG values from the european protocol. Thus, the procedure to estimate dose values is relevant to determine the impact on radiation doses from DBT examinations. The differences on the results explain the variability of DG values for DBT and FFDM found in the published literature.

The second paper [2], compared the image quality of both the synthetic images (SI) and the FFDM images of a sample of patients that underwent a DBT examination in COMBO mode. The images obtained for the TORMAM phantom were also analysed. The SI was obtained with the Selenia Dimensions system (Hologic Inc, Bedford, USA) and it is denominated C-View.

The study show differences statistically significant between the sensitivity and specificity of SI and FFDM images to detect breast distortions which was higher for the synthetic image. The opposite result was found for masses with a specificity of 25% for the SI and 57% for FFDM. The categorization in benign or malign lesions do not present differences statistically significant. However, 16% of the malign lesions were not detected in FFDM images against 7% for the SI images.

The TORMAM phantom used in the study has the distinction of containing microcalcification cluster included into a structured background. The phantom also contains low contrast details (fibres and masses) included into a uniform background. 7 observers scored the detectability and visibility of the phantom details. The results showed differences statistically significant between SI images and FFDM images. Detectability and visibility of details in the uniform background was worse for the SI images due to processing artefacts. Microcalcification clusters were better detected in the SI images.

The dose save computed in this study derived from the use of the SI images was 44% with respect to the doses for the COMBO mode whilst it was found a dose increase of 26% with respect to the dose for FFDM.

In the third paper [3], the SI and FFDM images of the TORMAM phantom were evaluated by numerical observers. Two figures of merit were defined to analyse the differences between the two types of images: contrast to noise ratio (CNR) and the detectability index d' . This latter parameter is the output of the non-prewhitening matched filter (NPW) observer model used in the study. d' values for low contrast details included in the uniform background are lower for SI images and the opposite was found for the CNR values. Thus, NPW model better reproduce the human observer performance for this experiment. It was also found that CNR and d' increased with the nominal contrast of the low contrast details.

The fourth paper [4] addressed the characterization of the three DBT systems more extended in Spain (Hologic (Dimensions), Fujifilm (Innovality) y Siemens (Inspiration)). To carry out this work was necessary the previous development of tools intended for experimental measures as well as for image analysis software. The characterization included the study of the detector response function and the noise contributions in DBT projections and FFDM; the automatic exposure control; the resolution of DBT projections and reconstructed planes, and the artefact spread function.

Response functions were found to be linear for all the projections and in FFDM. The detector gain for DBT projections is larger than the one found for FFDM. Quantum noise contribution for DBT projections is the highest in spite of the low exposure used to acquire them. Regarding the automatic exposure performance, CNR values obtained for several PMMA thicknesses are smaller in DBT projections in comparison with CNR values for FFDM. This is due to DBT projections are acquired with low exposure and none antiscatter grid is employed. It was also observed that systems with large scan angle yields to lower CNR values for the reconstructed planes.

The continuous X-ray tube movement leads to blurring which is more noticeable for DBT systems with large scan angle. In addition, the blurring increases with the distance to the detector plane. DBT systems. The influence of pixel re-binning is observed in the blurring at positions closer to the breast support table. The overshooting artefact critically affects the measurement of the XY-MTF leading to a MTF peak shifting in the tube travel and chest-nipple directions. Theoretical considerations predict larger XY resolution for narrow scan angle systems. However, pixel re-binning yields to blurring which is more noticeable in the tube travel direction. For all systems, the in depth resolution (Z-resolution) is oversampled partly because the artefacts from the reconstruction are not efficiently removed yielding to a resolution lower than the 1mm slice thickness. Z-resolution is higher for wide scan angle than for narrow scan DBT systems. The z-resolution is highly modulated by the filters used in the reconstruction algorithms. Artifact spread function (ASF) measures the extension of the artifact spreading through the slices that diminishes its sensitivity. This function is measured with a matrix of equally spaced small beads. The ASF for wide scan angle DBT systems is narrower than for narrow scan systems. This results is consistent with the in depth-resolution.

DG values measured for DBT for several PMMA thicknesses are higher than for FFDM, but they remain below reference values defined for mammography systems for all the PMMA thicknesses. The increase of DG values with PMMA thickness is very dependent on the particular DBT system calibration, while all the systems in FFDM mode have a similar calibration dose-wise. The ratios between DG for DBT and DG for FFDM for 45 mm PMMA thick are between 1.34 and 2.58.

The fifth contribution [5] is focused on the comparison of two automatic algorithms for breast density (Vbd) computation from FFDM images and from DBT projections. The studies demonstrate that breast density reduces the sensitivity of mammography. Breast density is also a predictor of the risk for breast cancer. Both aspects are being considered to tailor the screening programs according to breast characteristics. Finally, breast density determines the risk for radiation-induced cancer and its knowledge is needed for DG estimates.

The algorithms of this study were developed and commercialized by Hologic under the denomination of Quantra. The investigation was motivated by the need to validate Quantra algorithm operating with the information of DBT projections. This algorithm will be used in the cases where the SI image replaces the FFDM image. A total of 561 patients with ages between 32 years and 86 years were included in the study. All the patients underwent a COMBO examination with the same compression for both DBT and FFDM acquisitions.

The values provided by both algorithms for the several parameters were well correlated and their differences were statistically significant. The notation will be Q2D and Q3D for the algorithms operating on FFDM images and DBT projections respectively. Q2D yields to volumetric breast density (Vbd) and aerometric breast density (Abd) values higher than the values obtained with Q3D (8% and 77% respectively). The more important differences for these parameters were associated with the thicker breasts. The Vbd values for 75% of women were equal or smaller than 19% and 17% depending on Q2D or Q3D was used. These values are much lower than the usual ones considered to estimate DG values.

The differences between the Vbd values obtained with Q2D and Q3D algorithms do not turn into noticeable differences on BIRADS density classification and MGD estimates. Most of breast were included in b and c BIRADS categories.

The median MGD values for dense breasts (BIRADS d category) are similar for both FFDM and DBT imaging modalities. Consequently, the risk of DBT and FFDM examinations for dense breasts would be similar, which supports the inclusion of DBT in screening programs, increasing their sensitivity for these breasts. On average, the MGD values calculated with the breast density estimated with Quantra algorithms are 6% higher than the MGD computed with the current breast glandularity values considered in the current protocols of breast screening programs.

Conclusions

This PhD thesis presents the results obtained in the characterization of the performance of breast tomosynthesis systems. The novelty of these systems makes necessary to investigate new methods to evaluate image quality and dose values.

Firstly, mean glandular doses delivered to patients were investigated for the three different operating modes of the DBT system: FFDM, DBT and COMBO (FFDM+DBT). DG values per image for FFDM and DG values per scan for DBT do not overcome the reference values proposed in the European protocols. However, DG values provided in COMBO examinations (two views (CC and MLO)) are 2.4 higher than DG for FFDM overcoming the reference values.

Secondly, the diagnostic capability of the synthetic image (SI) was analyzed. The image quality of the SI was evaluated using physical measurements. The dose reduction related with the replacement of the FFDM image by the SI image was also computed. Clinical studies with patients and phantom studies show a non inferior image quality for the synthetic image. SI images show a worse performance than FFDM for phantom images with uniform background due to processing artifacts. The replacement of the FFDM image by the SI image in the COMBO examination reduces the DG values by a 44% and increase the DG by 26% with respect the DG values for FFDM modality.

Thirdly, it was analyzed the performance of the three DBT systems from different manufacturers more extended in our country. In this study, it was verified the theoretical predictions regarding the influence of DBT parameters on image quality. However any combination of DBT parameters outperforms the image quality since there are many other factors influencing the final image quality. Thus, more research is needed to find methods and phantoms that allow to differentiate between the qualities of different systems.

Fourthly, it was analyzed the performance of an algorithm for the automatic computation of breast density based on DBT projections (Quantra). The volumetric breast density computed with this algorithm was in average lower than the values obtained with other Quantra algorithm designed for operating with FFDM images. The differences in Vbd from both algorithms did not influence BIRADS categorization neither MGD estimations. It was demonstrated that for dense breasts DG values from FFDM and DGT are similar. Thus DBT examinations for dense breast could represent a net benefit.

ABREVIATURAS

CAE	Control automático de exposición
CC	Cráneo caudal
CHR	Capa hemirreductora
DBT	Tomosíntesis Digital de Mama
DQE	Eficiencia de detección cuántica
FBP	Retroproyección filtrada
FDA	Función Dispersión de Artefactos
FFDM	Mamografía Digital Convencional
FN	Falso negativo
FP	Falso positivo
FR	Función de respuesta
K	Kerma
mAs	Carga del tubo (miliamperios·segundo)
MC	Monte Carlo
MGD	Dosis glandular promedio
MLO	Medio lateral oblicua
MTF	Función de transferencia de modulación
NNPS	Espectro de potencia de ruido normalizado
PMMA	Polimetilmetacrilato de metilo
PSF	Función de dispersión de punto

RCR	Relación contraste ruido
RSDR	Relación diferencia de señal-ruido
TC	Tomografía computarizada
TFP	Tasa de falsos positivos
TFT	Transistores de película fina

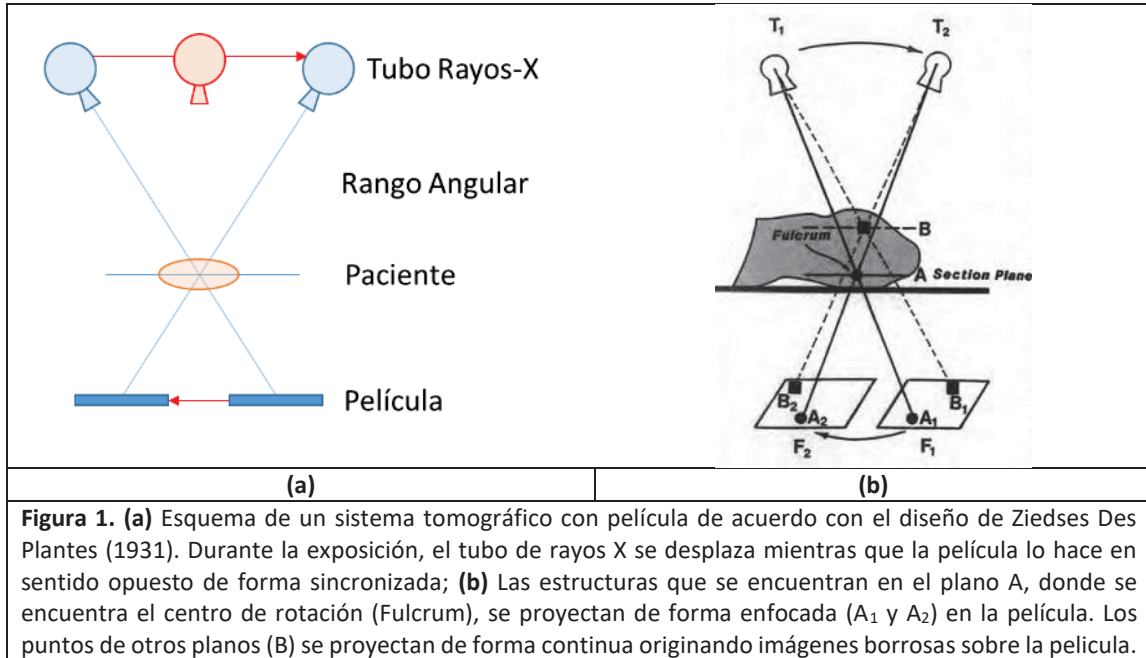
1. INTRODUCCIÓN

1. ANTECEDENTES

Las técnicas de imagen basadas en el uso de rayos X (radiodiagnóstico) han tenido una evolución espectacular en los últimos 30 años impulsada por la necesidad de obtener información diagnóstica cada vez más fiable. La superposición de estructuras inherente a las imágenes de proyección ha sido y es una de sus principales limitaciones. Los primeros pasos para superar este problema se dieron en la década de los años 1930-40 con el desarrollo de técnicas de tomografía basadas en la adquisición de varias proyecciones con el tubo de rayos X y la película situados en distintas posiciones^{1,2} (fig.1). Las imágenes obtenidas se combinaban para poder visualizar con relativa nitidez diferentes planos paralelos y así localizar con mayor fiabilidad la posición en profundidad de las estructuras anatómicas. La tomografía no logró implantarse debido a problemas prácticos como el uso de la película y las técnicas para adquirir y visualizar las imágenes de distintos planos. El segundo paso en esta evolución fue la introducción de la tomografía computarizada (TC) en 1970. Esta modalidad es la primera en utilizar detectores de imagen en lugar de la película tradicional para registrar múltiples proyecciones mientras el tubo de rayos X y los detectores rotan alrededor del eje axial del paciente. Las proyecciones adquiridas se procesan utilizando algoritmos de computación (reconstrucción) para obtener distintos cortes transversales de poco espesor, lo que elimina la superposición de estructuras. La TC ha supuesto un avance transcendental en el diagnóstico de distintas patologías propiciando la aparición de diferentes desarrollos técnicos y ampliando espectacularmente el número de indicaciones clínicas.

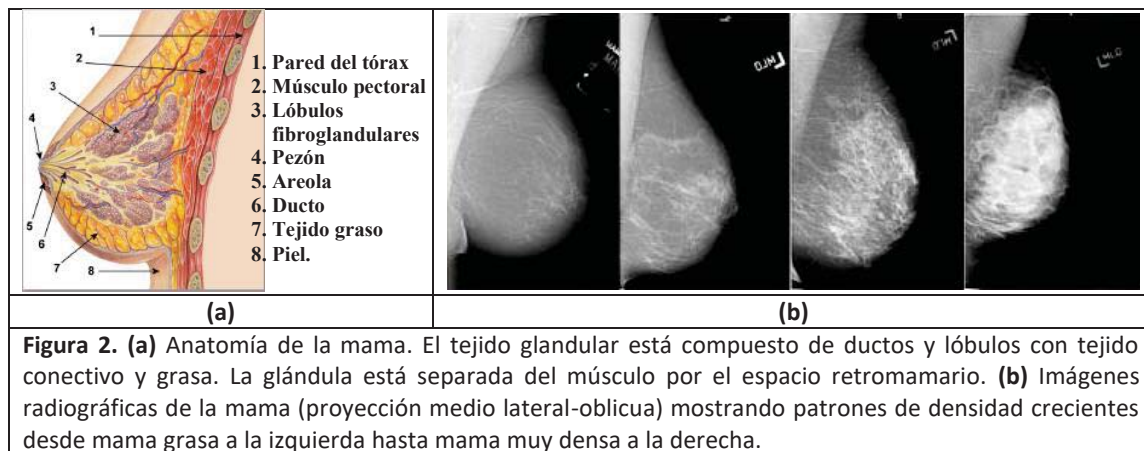
El desarrollo de detectores digitales para radiodiagnóstico convencional ha favorecido el que se volviera a retomar la modalidad de tomosíntesis y a explorar sus posibles indicaciones. Si bien esta modalidad no elimina la superposición de estructuras de forma tan efectiva como la TC, presenta ciertas ventajas como son la menor duración del examen, menor dosis impartida y una reconstrucción de imágenes (planos) más rápida al tener que procesar un número mucho menor de proyecciones. Estas ventajas han motivado que se considerara su aplicación para el examen

de mama, donde el desarrollo de la TC ha encontrado numerosos obstáculos y, entre ellos, los altos valores de dosis.



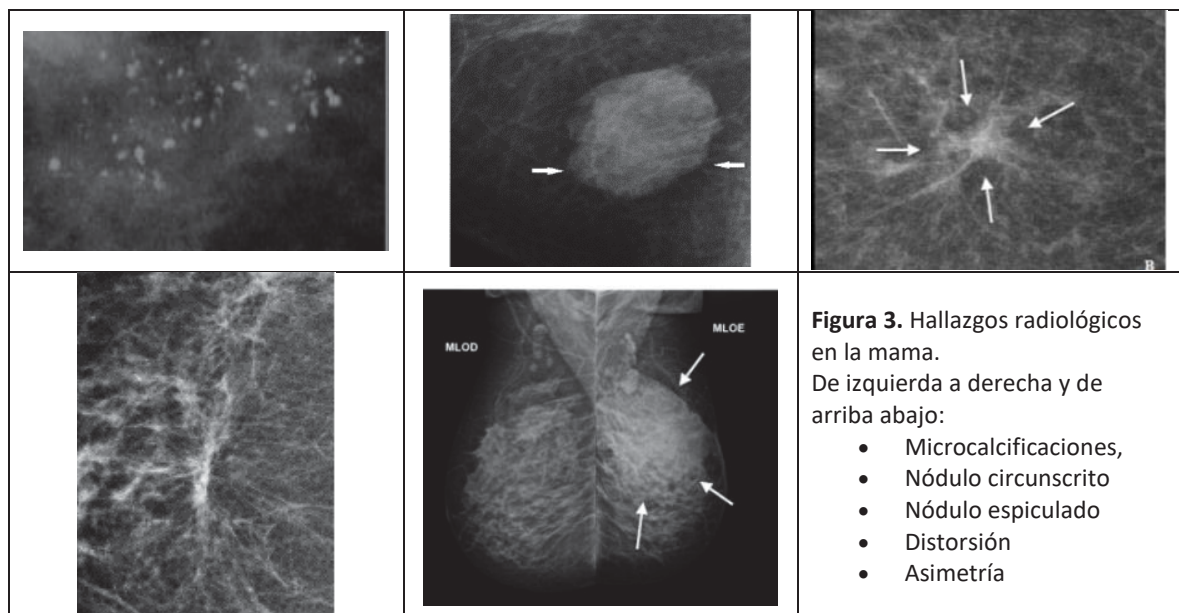
2. CARACTERÍSTICAS DE LA MAMA

Los tejidos presentes en la mama son fundamentalmente el tejido adiposo (grasa) y el tejido fibroglandular (fig.2a). La proporción y distribución de ambos tejidos varía de una mujer a otra y su distribución evoluciona con la edad existiendo diferencias acusadas entre los patrones mamográficos de mujeres con edad similar (fig. 2b).



La presencia de cáncer de mama se relaciona con distintos tipos de hallazgos en la imagen radiográfica que se clasifican en calcificaciones, nódulos y distorsiones o espículas de tejido fibroso (fig. 3). Otros signos radiológicos son las asimetrías percibidas al comparar imágenes con lateralidad diferente o las distorsiones del parénquima mamario.

Las calcificaciones son granos de hidroxapatita de calcio o fosfato de calcio que están asociados con el cáncer de mama hasta en un 50% de los casos, sobre todo las de menor tamaño. Su tamaño individual varía entre algunos mm^2 y menos de $0,001 \text{ mm}^2$ y suelen presentarse en agrupaciones. Los nódulos presentan una composición con variaciones en la proporción de grasa (lípidos) y agua originando distintos patrones de densidad en la imagen. El diagnóstico de la benignidad o malignidad de estas lesiones se apoya además en aspectos relacionados con su forma y con la apariencia de sus bordes. Las distorsiones se presentan como espiculaciones que irradian desde un punto central sin nódulo definido. Son de difícil detección con independencia de su composición.



3. CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS DE LOS TEJIDOS MAMARIOS Y DE LOS HALLAZGOS

Las diferencias entre los coeficientes de atenuación lineal (μ) de los distintos tejidos mamarios son pequeñas y más acusadas cuando se utilizan haces de radiación de baja energía³ (fig. 4a). Para estas energías, los tejidos glandular y adiposo se diferencian bien en la imagen mamográfica.

El carcinoma puede detectarse más fácilmente cuando se encuentra inmerso en tejido graso pero puede pasar inadvertido cuando está dentro del tejido glandular (fig.4a). Este hecho representa una de las principales limitaciones de la mamografía. Las microcalcificaciones pueden detectarse tanto sobre tejido graso como sobre tejido fibroglandular debido a su mayor atenuación. Su detección la limita el ruido y/o la falta de resolución de la imagen debido a su pequeño tamaño. La visibilidad de las espículas que acompañan a las distorsiones está determinada por la resolución y el ruido anatómico.

4. CARACTERÍSTICAS DE LOS EQUIPOS DE MAMOGRAFÍA

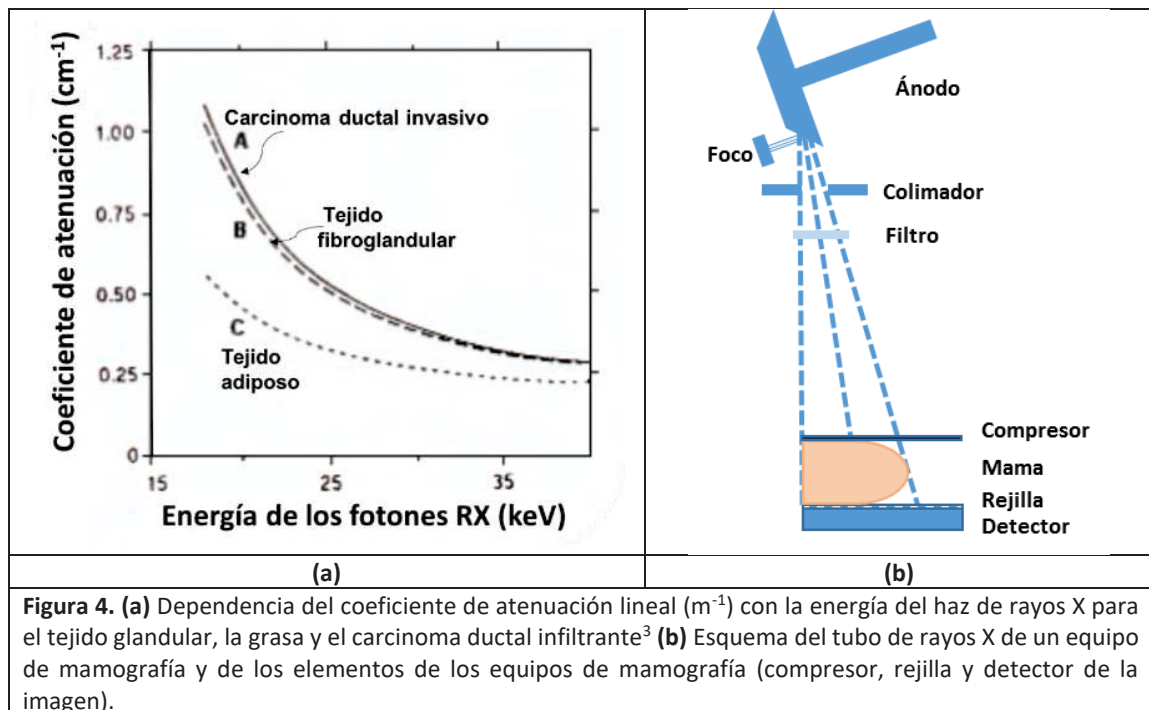
Para detectar las lesiones en las imágenes mamográficas y poder realizar un diagnóstico adecuado se requiere imágenes con alto contraste, bajo ruido y alta resolución. Estas exigencias han conducido a una optimización continua de los equipos de rayos X, los detectores de imagen y las técnicas radiográficas.

Los equipos de mamografía poseen unas características diferentes de las de los equipos destinados a exámenes convencionales. El tubo de rayos X está ligeramente inclinado (fig. 4b) para que el haz de radiación sea más intenso en la región de la mama próxima a la pared torácica que es la que tiene mayor espesor (fig. 2b). El haz está colimado en forma de un semicono con el plano de simetría que pasa por su generatriz tangente al borde del soporte de la mama próximo al tórax. Además, para favorecer una mayor resolución espacial, el tamaño de foco de los equipos mamográficos (0.3– 0.4 mm) es menor que el de los tubos convencionales.

Para obtener la mamografía, la mama se apoya en un soporte de dimensiones 18x24 cm² o 24x30 cm² fabricado con fibra de carbono (fig. 4b) que transmite prácticamente el 100% del haz de radiación. Debajo de este soporte se coloca la rejilla antidifusora y, a continuación, el detector de la imagen. Los detectores digitales se fabrican con Se amorfo (detección directa) o con Si amorfo acoplado a un centelleador de ICs (detección indirecta). En ambos casos, la señal eléctrica (carga) generada en la interacción del haz de radiación con el material es recolectada por transistores de película fina (TFT) dispuestos formando una matriz. El tamaño de los TFTs de los

detectores de mamografía está entre 50 μm y 100 μm , mucho menor que en los equipos de radiografía convencional.

Entre la mama y el tubo de rayos X se coloca la pala de compresión (fig. 4b) que tiene unos 3 mm de espesor y está fabricada con polimetilmetacrilato (PMMA). Es muy importante mantener la mama comprimida durante la adquisición de la imagen para evitar la borrosidad por movimiento, conseguir una ecualización del espesor de la mama, aproximar las estructuras mamarias al detector mejorando así la resolución, disminuir la radiación dispersa (menor ruido) y, finalmente, disminuir la dosis de radiación.



Los tubos de rayos X utilizados en mamografía se fabrican con ánodos que pueden ser de molibdeno (Mo), rodio (Rh) o tungsteno (W). El espectro generado con Mo o Rh contiene una proporción alta de rayos X característicos (líneas L de ambos materiales) con energías inferiores a 20 keV para potenciar el contraste entre los tejidos y las lesiones mamarias. Los filtros que se utilizan en combinación con estos ánodos son de Mo y de Rh (combinaciones Mo/Mo, Mo/Rh, Rh/Rh) para eliminar parte de los fotones de alta y baja energía del espectro generado. La introducción de los detectores digitales ha facilitado la incorporación de tubos con ánodos de W

y filtros de otros materiales (Ag). El procesado posterior de las mamografías digitales compensa las posibles pérdidas de contraste debidas a la eliminación de los fotones de rayos X característicos y a una calidad del haz más penetrante.

El control automático de exposición (CAE) de los equipos de mamografía selecciona automáticamente la calidad del haz (ánodo, filtro y tensión) y la carga del tubo (mAs). Esta selección se hace en función del espesor de mama bajo compresión y de la atenuación de la mama, determinada a través de exposición previa (predisparo) con bajo mAs.

5. LIMITACIONES DE LOS EXÁMENES MAMOGRÁFICOS, IMPACTO EN EL DIAGNÓSTICO

Las propiedades de atenuación de los tejidos y lesiones mamarias están en el origen de las limitaciones en la capacidad diagnóstica de la mamografía. En las mamas extremadamente densas el tejido glandular ocupa prácticamente la totalidad del parénquima mamario (fig. 2b) lo que reduce la visibilidad de los detalles de interés diagnóstico. Este problema adquiere una dimensión mayor teniendo en cuenta que las mamas densas tienen una probabilidad mayor de desarrollar cáncer de mama.^{4,5} Una situación similar se presenta con las mamas gruesas. En este caso, se trata de lograr un compromiso entre dosis y exposición para que la señal transmitida por la mama y que alcanza el detector sea lo suficientemente intensa y tenga el menor ruido posible. A lo anterior hay que sumar la superposición de estructuras que se produce en la imagen de proyección que puede enmascarar lesiones (falsos negativos, FN) o dar lugar a detalles que simulen lesiones (falsos positivos, FP).

Pese a estas limitaciones, la mamografía es hoy por hoy la modalidad que presenta una mayor sensibilidad para la detección precoz del cáncer de mama. Es importante señalar que el cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres⁶. En el año 2012 se diagnosticaron en Europa más de 494.100 casos causando la muerte a 143.000 mujeres. En España estos valores fueron, respectivamente, 25.200 y 6.100⁷. El diagnóstico precoz del cáncer es esencial para su tratamiento y para la superación de la enfermedad. En la mayoría de los países se han implementado programas poblacionales de detección precoz basados en la obtención de mamografías. La reducción en la mortalidad en los programas de 11 países europeos (incluida

España) ha sido del 25% (intervalo de confianza del 95%:13-36%) en mujeres con edades comprendidas entre los 50 y 69 años.⁸ Las desventajas detectadas son el sobrediagnóstico, cifrado en el 6.5%, y la tasa de falsos positivos (TFP) estimada en un 17%.⁹ El desarrollo de nuevas y prometedoras tecnologías como son la “mamografía digital de mejora del contraste” (Contrast-Enhanced Mammography) y las técnicas 3D: tomografía computarizada de mama y tomosíntesis de mama tiene como objetivo superar las limitaciones descritas.

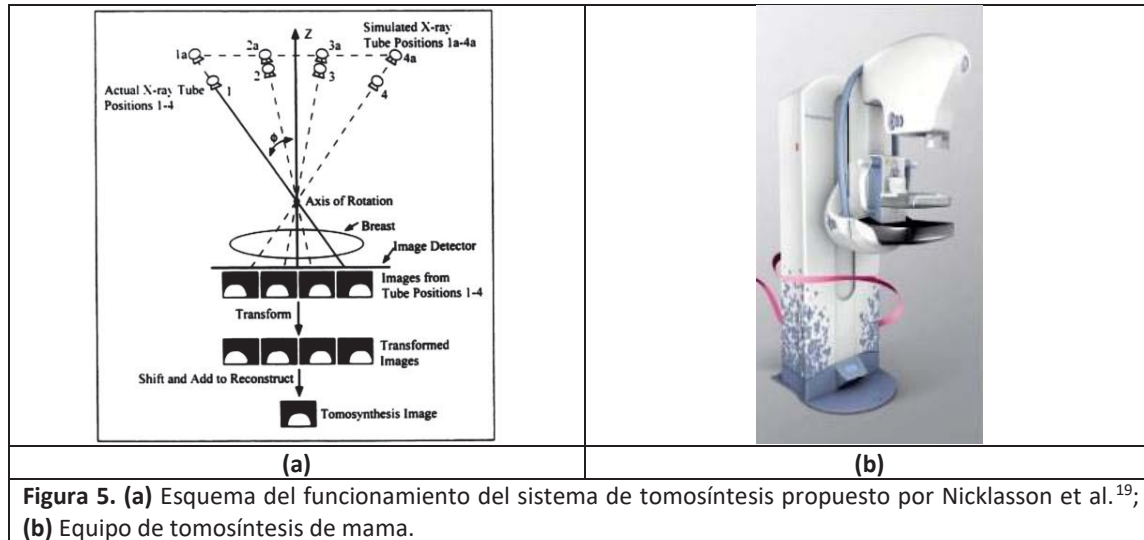
6. TOMOSÍNTESIS DE MAMA

La Tomosíntesis Digital de Mama (DBT) ha tenido un desarrollo espectacular en los últimos años con un incremento muy notable en el número de unidades instaladas. Esto se debe esencialmente a los resultados obtenidos en diversos estudios clínicos que demuestran un aumento en la tasa de detección de cáncer y una reducción en la tasa de rellamadas cuando se usa la DBT.^{10,11,12,13,14,15,16} La inclusión de esta modalidad en los programas de detección precoz de cáncer de mama está actualmente en debate, con varios programas ensayando el valor diagnóstico de la DBT.^{17,18}

La primera patente de un equipo de DBT fue presentada por Nicklasson y col. en 1997.¹⁹ El modelo diseñado sobre la base de un equipo de mamografía funcionaba según el esquema mostrado en la fig. 5a. El tubo de rayos X se desplaza describiendo una trayectoria en forma de arco con un rango angular limitado. Durante este desplazamiento, se adquieren una serie de imágenes desde diferentes ángulos (proyecciones) mientras que la mama permanece comprimida. A partir de estas proyecciones es posible reconstruir múltiples planos paralelos al tablero o soporte de la mama de 1 mm de espesor utilizando diferentes algoritmos de reconstrucción. Los sistemas DBT, al emplear los equipos de mamografía digital como plataforma, sirven tanto para obtener imágenes de tomosíntesis como mamografías digitales convencionales (FFDM) (fig. 5b).

Con posterioridad a la publicación del artículo de Nicklasson, se han desarrollado múltiples estudios para establecer una configuración óptima para los sistemas de DBT, partiendo de los equipos mamográficos ya comercializados. Los tres elementos a combinar son el procedimiento

de adquisición de las proyecciones, los algoritmos de reconstrucción y la dosis de radiación impartida. Otros factores importantes son la presencia de radiación dispersa y las características del detector.



El protocolo de adquisición de las proyecciones es el aspecto más investigado debido a su impacto en la calidad final de la imagen. Las conclusiones de estas investigaciones son muy variadas debido a las distintas metodologías empleadas (métodos de Monte Carlo, simulaciones basadas en modelos lineales, experimentos de laboratorio con maniquíes o con especímenes, etc), diferentes métricas de medida de la calidad de imagen (función de dispersión de línea, relación contraste ruido, resolución en profundidad, modelos de observador, etc.) y distintos algoritmos de reconstrucción. Muchos de estos estudios corresponden al desarrollo de prototipos basados en equipos mamográficos existentes con características de partida muy distintas. El resultado de todo ello se resume en la Tabla 1 que muestra las características de los sistemas DBT comercializados.

6.1. Adquisición de las proyecciones

Los parámetros que caracterizan el procedimiento de adquisición de los sistemas DBT son²⁰ (fig. 6):

- i) Geometría del movimiento tubo de rayos X

- ii) Tipo de movimiento del tubo.
- iii) Rango angular.
- iv) Número de proyecciones.
- v) Intervalo angular: separación angular entre dos proyecciones consecutivas (β)

Tabla 1. Especificaciones de los sistemas de tomosíntesis de mama disponibles en el mercado

Sistema DBT	GE Healthcare SenoClaire	GE Healthcare Pristina	Hologic Selenia Dimensions	IMS Giotto TOMO	IMS Giotto Class	Philips Microdose	Planmed Clarity3D	Siemens Mammomat Inspiration	Fujifilm Amulet Innovality
Geometría	Full-field	Full-field	Full-field	Full-field	Full-field	Scanning multislit	Full-field	Full-field	Full-field
Tipo de Detector	Energy integrating	Energy integrating	Energy integrating	Energy integrating	Energy integrating	Photon counting	Energy integrating	Energy integrating	Energy integrating
Material del detector	CsI-Si	CsI-Si	a-Se	a-Se	a-Se	Si	CsI-a-Si	a-Se	a-Se
Pitch (μm)	100	100	70	85	85	50	83	85	68 ⁵
Tamaño de píxel del plano en foco (μm)	100	100	95-117 ¹	90	90	100	83/166	85	50-100/100-150
Movimiento del tubo de rayos X	Step-and-shoot	Step-and-shoot	Continuo*	Step-and-shoot	Step-and-shoot	Continuo	Continuo Sync-and-Shoot	Continuo	Continuo
Ánodo	Mo/Rh	Mo/Rh	W	W	W	W	W	W	W
Filtro	Mo: 30 μm Rh: 25 μm	Mo: 30 μm Ag: 30 μm	Al: 700 μm	Rh: 50 μm Ag: 50 μm	Ag: 50 μm	Al: 500 μm	Rh: 75 μm Ag: 60 μm	Rh: 50 μm	Al: 700 μm
Rango Angular ($^{\circ}$)	25	25	15	40 ²	30	N/A ⁶	30	50	15/40
Numero de proyecciones	9	9	15	13	11	21	15	25	15
Distancia fuente - detector (mm)	660	660	700	685	690	660	650	655	650
Distancia detector - eje rotación (mm)	40	40	0	20	40	400 ³	4.4	47	46

¹ El tamaño del píxel de plano en foco cambia con la distancia al detector.

² Las proyecciones pueden no ser equiespaciadas ni tener la misma exposición.

³ Por debajo del detector.

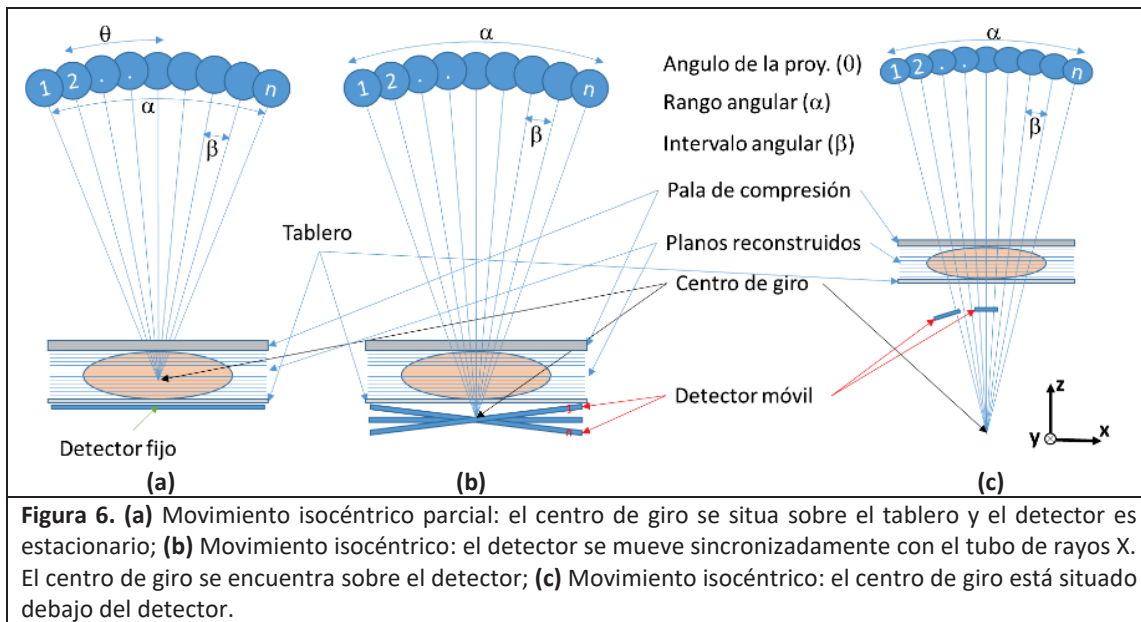
⁵ Píxeles del detector hexagonales.

⁶ Movimiento del tubo: 34 $^{\circ}$.

6.1.1. Geometría del movimiento tubo de rayos X

El tubo de rayos X en los sistemas de DBT gira realizando un movimiento isocéntrico parcial¹ aprovechando la geometría de rotación de brazo en C de los equipos de mamografía convencionales. En la geometría propuesta por Nicklasson¹⁹ (fig. 6a) el tubo de rayos X gira y tanto el soporte de la mama como el detector de imagen se mantienen estacionarios. Otra geometría utilizada es el movimiento isocéntrico completo (fig. 6b) en el que tubo y detector giran alrededor del mismo centro de rotación pero en direcciones opuestas. Con ambas geometrías, la distancia del foco del tubo de rayos X a las estructuras del paciente cambia con la

angulación de la proyección dando lugar a una magnificación distinta en cada proyección que ha de ser corregida geoméricamente. Cuando el detector rota hay que aplicar una transformación adicional para relacionar los datos de la imagen proyectada con los de un plano de interés del paciente paralelo al detector.²¹



6.1.2. Movimiento del tubo de rayos X.

El movimiento del tubo puede ser continuo (*flying tube*) o secuencial, con una parada en cada proyección (*step-and-shoot*).

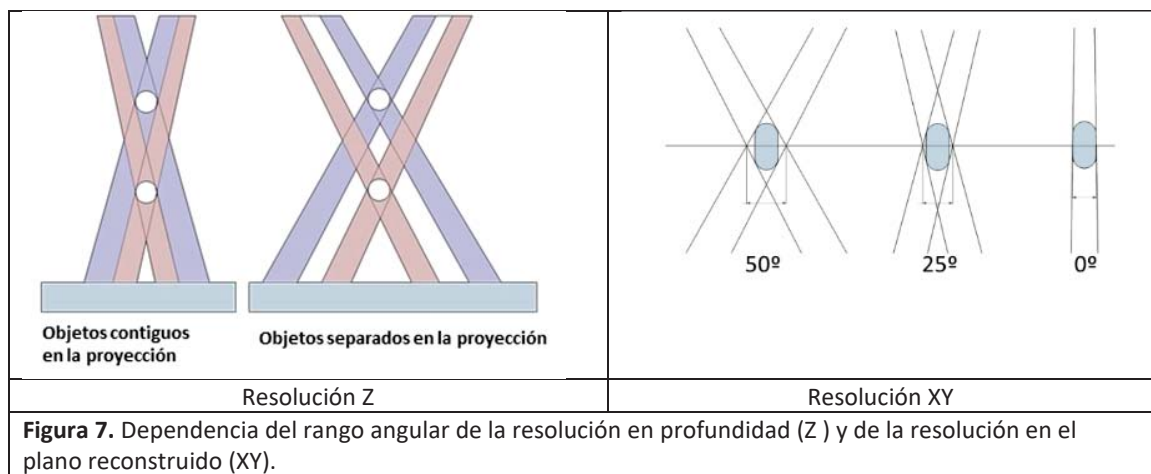
Los equipos con movimiento del tubo continuo realizan el barrido en un tiempo menor y la duración total del examen es menor. El movimiento continuo produce una disminución de la resolución de la imagen en la dirección del movimiento debido a que el tamaño aparente del foco es mayor.²² Este efecto puede corregirse sustancialmente haciendo que la duración de la exposición de cada proyección sea pequeña (pulsos de rayos X cortos).

En el movimiento *step-and-shoot*, el tubo se detiene en cada adquisición eliminando así la pérdida de resolución debida al movimiento continuo. Estos sistemas necesitan un cierto tiempo para que el tubo se estabilice en cada parada antes de hacer la exposición. La duración del barrido

es mayor lo que puede propiciar el movimiento de la paciente con el consiguiente aumento de la borrosidad en la imagen.

6.1.3. Rango angular, número de proyecciones y dosis.

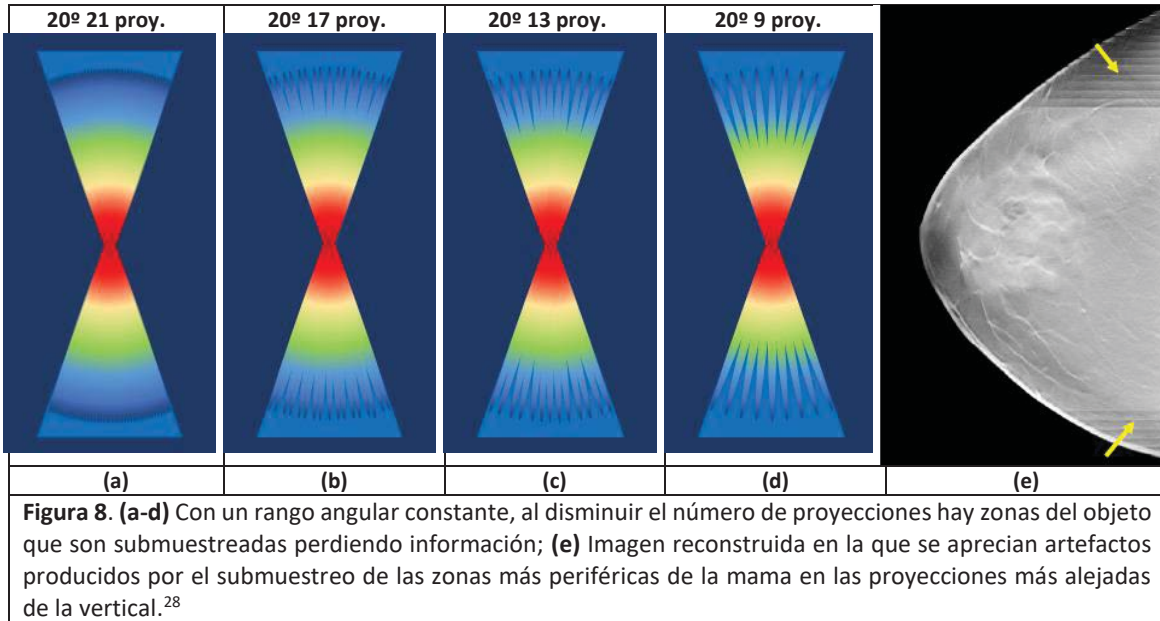
El rango angular es el máximo ángulo recorrido por el tubo. Se mide como el ángulo subtendido entre los ejes principales de la primera y la última proyección (α en la fig. 6) y determina el ángulo de incidencia máximo del haz de rayos X sobre el detector.



El rango angular tiene una gran influencia en la resolución en profundidad (resolución en Z) de los planos reconstruidos. Cuando el valor del rango angular es grande aumenta la precisión para definir la posición en profundidad (Z) del objeto ya que sus imágenes en las proyecciones están más separadas (fig. 7). Esto mejora la capacidad para distinguir dos objetos que están en la misma vertical tras la reconstrucción.^{23,24,25} Sin embargo, la mayor inclinación de las proyecciones origina un aumento de la penumbra del objeto y la resolución en el plano de incidencia (resolución XY) disminuye²⁶ (fig. 7). Por el contrario, si el rango angular es pequeño, la resolución en profundidad disminuye mientras que aumenta la del plano. Con una mayor resolución en profundidad los planos reconstruidos pueden tener un espesor menor y los objetos fuera del plano en foco aparecen más borrosos (*blurring*).

El número total de proyecciones es el número de exposiciones obtenidas en un barrido de tomosíntesis y determina el muestreo del volumen bajo examen (fig. 8a-d). En principio, la

calidad de imagen se optimiza aumentando el número de proyecciones ya que se reducen los artefactos producidos en la reconstrucción por la falta de información (fig. 8e).²⁷ La fig. 9a muestra los artefactos fuera de foco siempre presentes en las imágenes de tomosíntesis como consecuencia del “submuestreo”.



El rango angular y número total de proyecciones son dos parámetros muy interdependientes. El número de proyecciones necesarias va en aumento a medida que lo hace el rango angular para reducir la presencia de artefactos y aumentar la calidad de imagen en los planos en foco.²⁹ La mayoría de los estudios miden la calidad de imagen de los planos reconstruidos en términos de la relación-contraste-ruido (RCR) y de la resolución en profundidad a través de la función de dispersión de artefactos (FDA).³⁰ Los procesos de optimización tratan de maximizar la RCR y minimizar la FDA.

Un tercer factor a considerar es la dosis total de radiación impartida en el barrido de tomosíntesis. El criterio más común es ajustar la dosis de cada proyección para que la dosis total no exceda a la debida a una mamografía digital. Este requisito supone un límite determinante para el número de proyecciones y para la dosis por proyección. Si el rango angular y la dosis se mantienen constantes, el aumento del número de proyecciones por encima del valor requerido para minimizar los artefactos fuera de foco no produce ninguna mejora en la resolución en

profundidad.^{25,31} Además, el valor de la RCR de los planos reconstruidos disminuye drásticamente al aumentar el ruido de las proyecciones como consecuencia de una menor dosis en cada una (fig. 10).

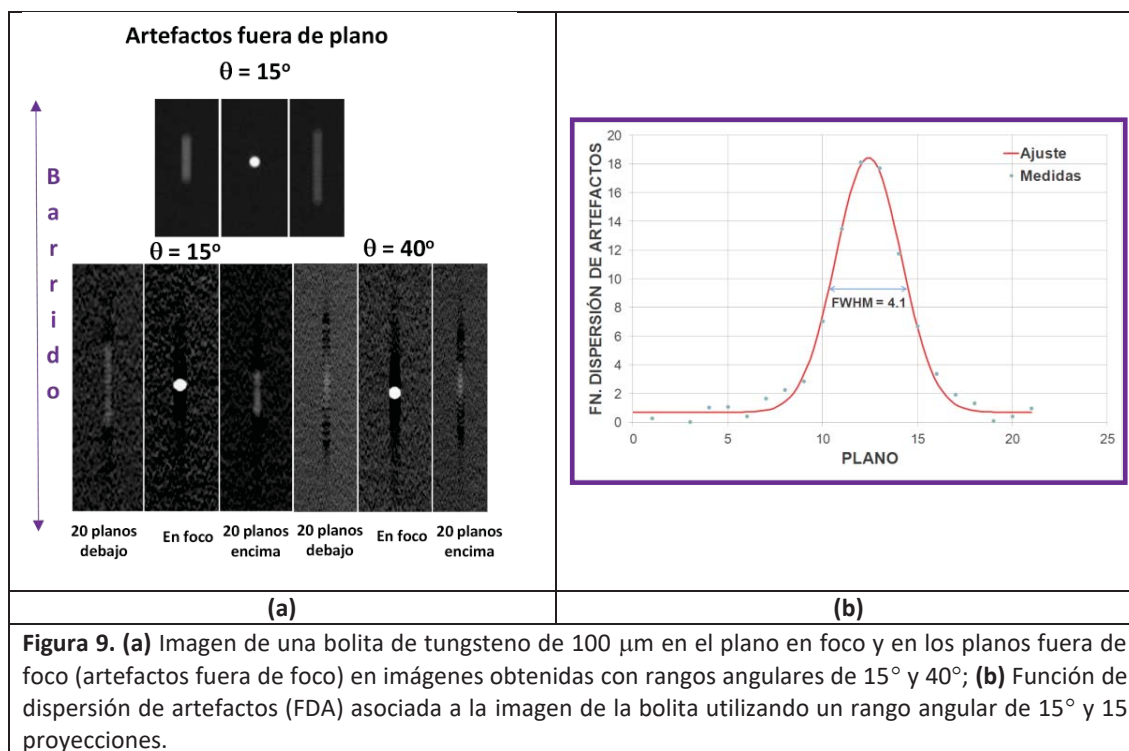
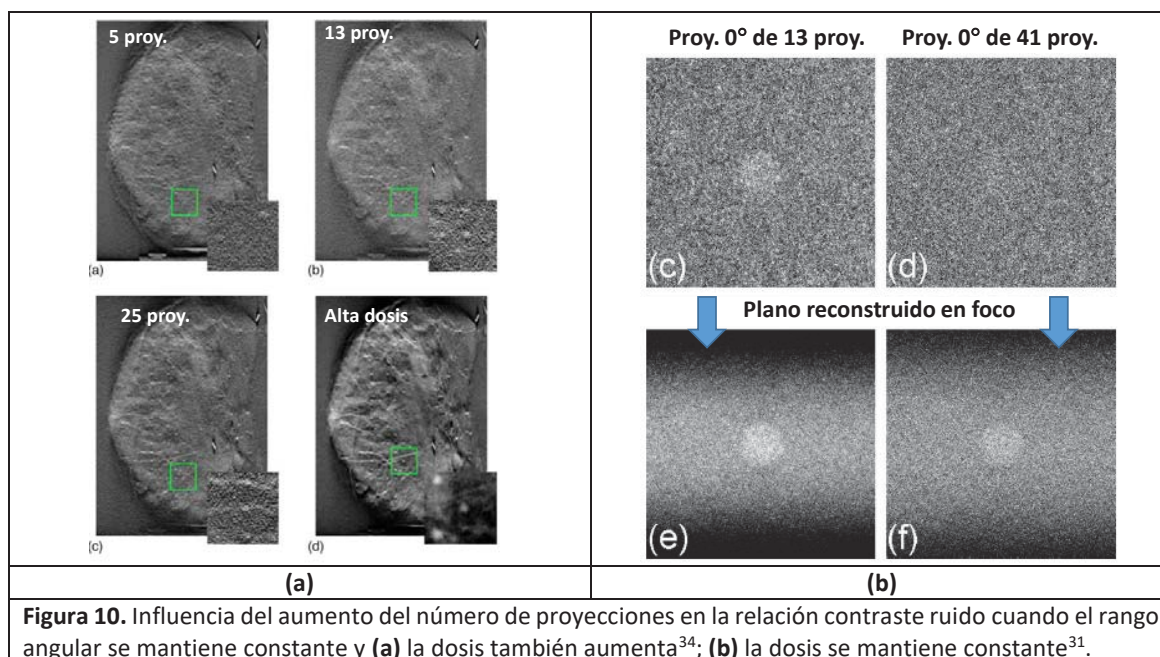


Figura 9. (a) Imagen de una bolita de tungsteno de 100 μm en el plano en foco y en los planos fuera de foco (artefactos fuera de foco) en imágenes obtenidas con rangos angulares de 15° y 40° ; **(b)** Función de dispersión de artefactos (FDA) asociada a la imagen de la bolita utilizando un rango angular de 15° y 15 proyecciones.

Los estudios publicados indican también que los criterios de optimización pueden ser distintos en función del tipo de lesión analizado. En el trabajo de Sechopoulos y col.³¹ concluyen que para un valor de dosis determinado, un rango angular grande potencia la visibilidad de las masas y reduce la de las microcalcificaciones. La visibilidad de las masas mejora cuando aumenta la resolución en profundidad, al reducirse la superposición de tejidos. Las proyecciones con una inclinación grande atraviesan espesores mayores de mama lo que contribuye a un aumento del ruido y a una reducción de la visibilidad de las microcalcificaciones. Reiser y col.³² y Hadjipanteli y col.³³ obtuvieron resultados similares. En este último estudio concluyen que el diámetro umbral de las microcalcificaciones detectadas es menor para rangos angulares estrechos y mucho menor en las imágenes convencionales de mamografía.



El ruido presente en los planos reconstruidos depende fundamentalmente de la dosis total empleada en la adquisición. Las estrategias de optimización deben tender a que el ruido anatómico sea el que prevalezca frente al ruido cuántico, al estructural o al electrónico. El ruido anatómico se deriva de la distribución espacial y proporción de los distintos tejidos en la mama. Se demuestra que cuando predomina el ruido anatómico (mamas muy densas), la detectabilidad de las masas de pequeño tamaño y bajo contraste es independiente del rango angular.³⁵

6.2. Radiación dispersa

Los sistemas mamográficos convencionales cuentan con una rejilla antidispersora (fig. 4b) para eliminar la radiación dispersa que se produce en la mama y mejorar el contraste de la imagen. Esta mejora tiene como consecuencia un aumento de la dosis de radiación en un factor comprendido entre 2 y 3. Las rejillas de los equipos mamográficos convencionales son focalizadas y, en consecuencia, su uso en DBT conllevaría una absorción muy importante de la radiación primaria para las proyecciones con ángulos distintos de cero. En la actualidad se trabaja en el desarrollo de algoritmos para reducir o eliminar la radiación dispersa basados en métodos de Monte Carlo^{36,37} ya que la presencia de la radiación dispersa, además de reducir el contraste,

genera inconsistencias en la reconstrucción que en ocasiones dan lugar a la aparición de artefactos.³⁸

6.3. Factores de exposición.

La reducción de la superposición de tejidos en tomosíntesis minimiza la necesidad de emplear haces de baja energía para obtener un alto contraste de la lesión. Esto permite adquirir las imágenes con haces de radiación obtenidos con nuevas combinaciones ánodo-filtro y tensiones mayores. El empleo de estos haces aumenta la probabilidad de interacción tipo Compton y disminuye la radiación absorbida permitiendo optimizar los valores de dosis.

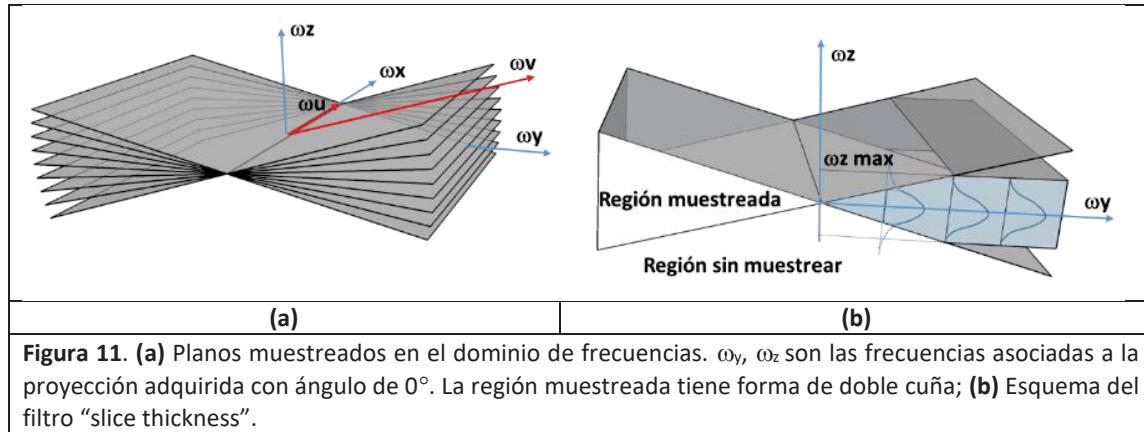
6.4. Algoritmos de reconstrucción

Una parte fundamental del proceso de formación de la imagen en tomosíntesis es la reconstrucción de los distintos planos a partir de la información contenida en las proyecciones. Los algoritmos de reconstrucción en tomosíntesis están basados en los diseñados para TC o para TC de haz cónico con las correcciones necesarias para adaptarlos al rango angular limitado de esta modalidad. Existen múltiples algoritmos que van desde el denominado "*shift and add*"¹, utilizado en los años 30 con los primeros equipos de tomosíntesis, hasta los más sofisticados como son los métodos iterativos, empleados en los equipos modernos, pasando por los métodos analíticos.

Con el método de "*shift and add*"¹ las imágenes de los planos reconstruidos presentaban baja resolución y contraste al no ser posible eliminar completamente los objetos de los planos adyacentes produciendo emborronamiento.

El método analítico más utilizado en la reconstrucción de imágenes de TC es el llamado de retropoyección filtrada (FBP)³⁹ debido a su sencillez y rapidez. Los algoritmos de FBP se han modificado para ser aplicados en tomosíntesis introduciendo filtros pasa-baja para compensar el efecto del limitado rango angular. Los artefactos debidos al submuestreo (fig. 11a) se contrarrestan con filtros específicos como el "*slice thickness*" (fig. 11b) cuya finalidad es obtener una resolución en profundidad constante para un intervalo mayor de frecuencias.⁴⁰ Este filtro

también reduce el *aliasing* y mejora la eficiencia de detección.^{41,42} Los filtros de rampa también se han modificado para compensar la pérdida de información a bajas frecuencias²⁹ (fig. 11b) mejorando el aplanamiento en los planos reconstruidos⁴³.



Los métodos iterativos se clasifican en algebraicos y estadísticos. Los métodos algebraicos consisten en resolver un sistema de ecuaciones lineales de forma iterativa, "rayo a rayo", para averiguar el valor de cada voxel. Entre los métodos algebraicos se encuentran las técnicas de reconstrucción algebraica⁴⁴ (ART), reconstrucción algebraica simultánea⁴⁵ (SART), reconstrucción iterativa simultánea⁴⁶ (SIRT) y el método de matriz inversa para tomosíntesis⁴⁷ (MITS). El método ART tiene una rápida convergencia ya que actualiza la estimación secuencialmente corrigiendo el error de cada rayo, pero si las proyecciones contienen ruido puede dar lugar a imágenes reconstruidas muy ruidosas. Con el objetivo de disminuir este efecto se desarrolló el método SART en el que la corrección de errores se realiza simultáneamente en cada proyección.

Los métodos estadísticos, como el de máxima verosimilitud (ML), se basan en la búsqueda de un modelo tridimensional de los coeficientes de atenuación de rayos X que maximice la probabilidad de obtener las proyecciones medidas. Existen diversas variaciones al método ML como por ejemplo el de "*maximum likelihood expectation maximization*" MLEM^{48,49} que es muy estudiado en DBT. La reconstrucción con métodos iterativos requiere tiempos elevados de computación⁵⁰, aunque en la actualidad se han reducido con el uso de tarjetas gráficas de procesamiento (GPU).

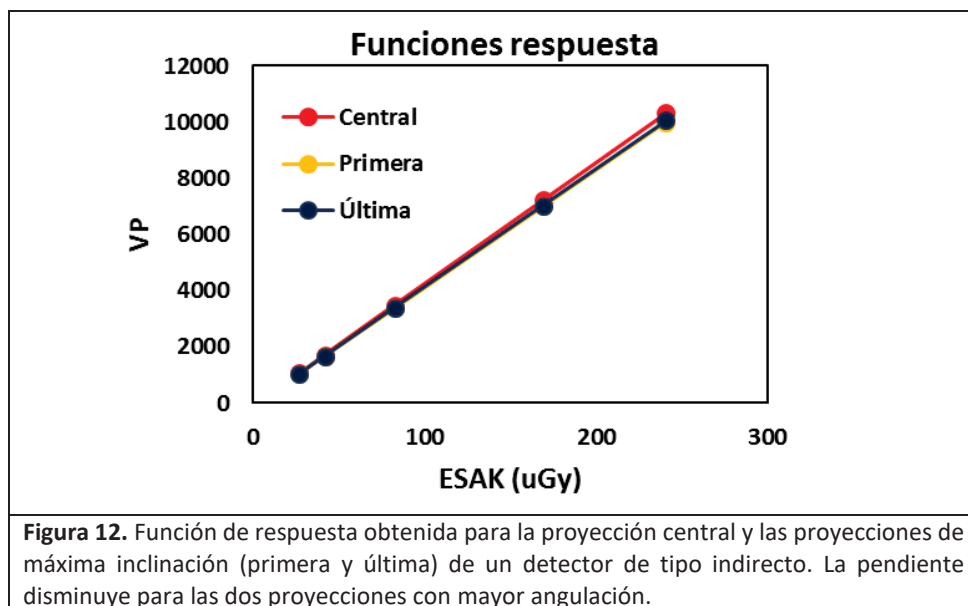
7. CARACTERIZACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO DE LOS SISTEMAS DE TOMOSÍNTESIS

No existen procedimientos bien establecidos para evaluar el funcionamiento de los sistemas de DBT aunque se han publicado varios trabajos que abordan el control de calidad de los sistemas de tomosíntesis^{51,52,53} Los tres elementos que caracterizan el funcionamiento de los sistemas de DBT son el detector, el control automático de la exposición (CAE) y la calidad de los planos reconstruidos. Para evaluar los dos primeros componentes se adoptan las metodologías empleadas en mamografía digital.

7.1. Adquisición de la imagen: proyecciones

7.1.1. Detector. Función de Respuesta

La función de respuesta (FR) del detector relaciona el valor del pixel con el kerma incidente. En los detectores digitales utilizados en DBT la relación entre ambos parámetros es lineal. Es relevante determinar la FR para la proyección central y las proyecciones con mayor ángulo de incidencia. Los estudios muestran una dependencia de la FR con la inclinación sobre todo cuando el detector es de tipo indirecto (fig. 12). La FR puede variar también entre proyecciones como consecuencia de la presencia de efectos tales como la remanencia de la imagen o del retraso en la respuesta que pueden acumularse tras las sucesivas proyecciones. Ambos efectos generan artefactos en las imágenes reconstruidas.⁵⁴



7.1.2. Detector. Resolución espacial

La resolución espacial determina la capacidad de un sistema para formar imágenes separadas de objetos que están muy próximos entre sí o de objetos de pequeño tamaño. La máxima resolución espacial en las imágenes digitales queda determinada por el tamaño del pixel del detector (frecuencia de Nyquist = $(2 \cdot \text{tamaño pixel})^{-1}$). La resolución se estima a partir de la función de transferencia de modulación, conocida por sus siglas en inglés como MTF. La MTF proporciona una medida de la resolución en el dominio de frecuencias espaciales en términos de la amplitud del contraste transferido por el sistema para cada frecuencia espacial. En el caso de los detectores matriciales, se mide la MTF *premuestrada*^{55,56} para evitar la influencia de la pixelización. Se mide utilizando una placa de acero de 1 mm de espesor con bordes muy pulidos que se coloca ligeramente inclinado con respecto a la orientación de los píxeles. Se suele tomar como referencia el valor de la frecuencia espacial para el cual la amplitud de la MTF se reduce al 50% (MTF₅₀). En el caso de la DBT es importante analizar el impacto del ángulo de incidencia de cada proyección en la MTF²⁰ y del movimiento del tubo de rayos X²². En la fig. 13 puede observarse como disminuye la frecuencia para MTF₅₀ con el movimiento del tubo. Esta disminución es mucho más apreciable conforme se aproxima el *borde* al foco. La reducción de la resolución es mucho más marcada cuando el tubo se mueve de forma continua (fig. 13a). Cuando el detector se usa en el modo “binning” (2 píxeles se convierten en 1 en la dirección del movimiento del tubo) se consigue una mayor señal ruido pero la pérdida de resolución debida al mayor valor del pixel es muy importante.

7.1.3. Detector. Ruido

El ruido está asociado a las fluctuaciones estocásticas en los valores de pixel que se presentan en la imagen. Las fuentes de ruido son el ruido estructural, ruido electrónico y ruido cuántico. Este último es debido al número discreto de fotones de rayos X (N) que inciden sobre el detector. El ruido cuántico sigue la estadística de Poisson y, por tanto, es inversamente proporcional al número de fotones detectados.

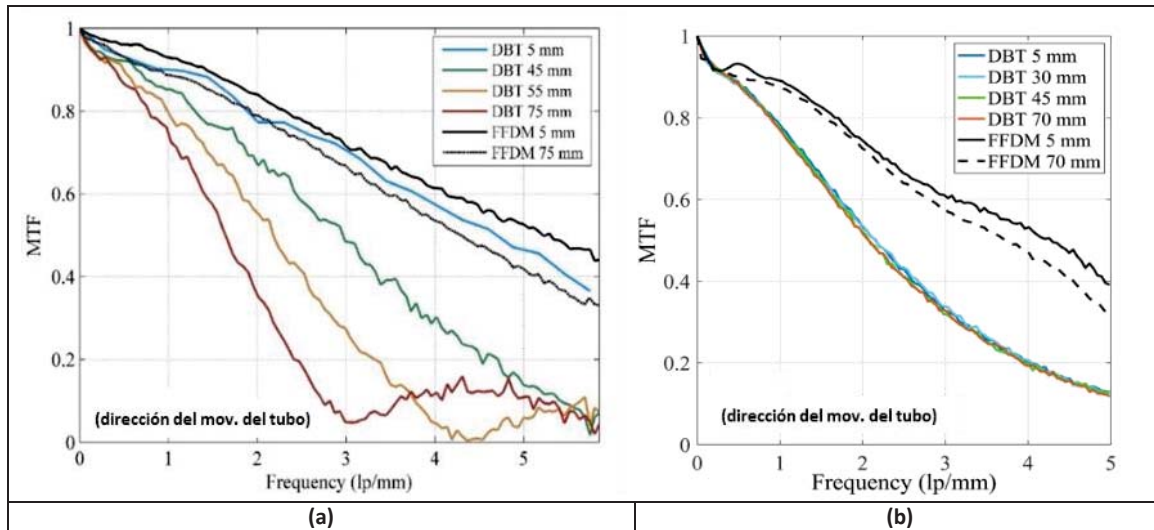


Figura 13. MTF premuestreada obtenida en FFDM y DBT en función de la distancia del borde al foco del tubo de rayos X (a) Tubo en movimiento continuo. (b) Tubo con movimiento *step and shoot*

El ruido es un parámetro muy relevante en FFDM y DBT debido a las características (tamaño y atenuación) de las lesiones presentes en la mama. Las proyecciones en DBT son muy ruidosas al obtenerse con una carga del tubo (mAs) muy baja y sin rejilla antidifusora. Bajo estas condiciones, el ruido electrónico puede ser una contribución sustancial al ruido total. El ruido estructural se elimina aplicando aplanamientos de campo que remueven la falta de uniformidad en la respuesta de la matriz de detectores y en el haz de radiación incidente. El procedimiento conlleva obtener imágenes bajo condiciones de exposición bien definidas que luego son sustraídas de las imágenes útiles. El ruido estructural puede ser importante en las proyecciones de DBT si el aplanamiento de campo se hace con imágenes adquiridas en la proyección central. La figura 14 muestra la dependencia del ruido total y del ruido cuántico con las proyecciones.

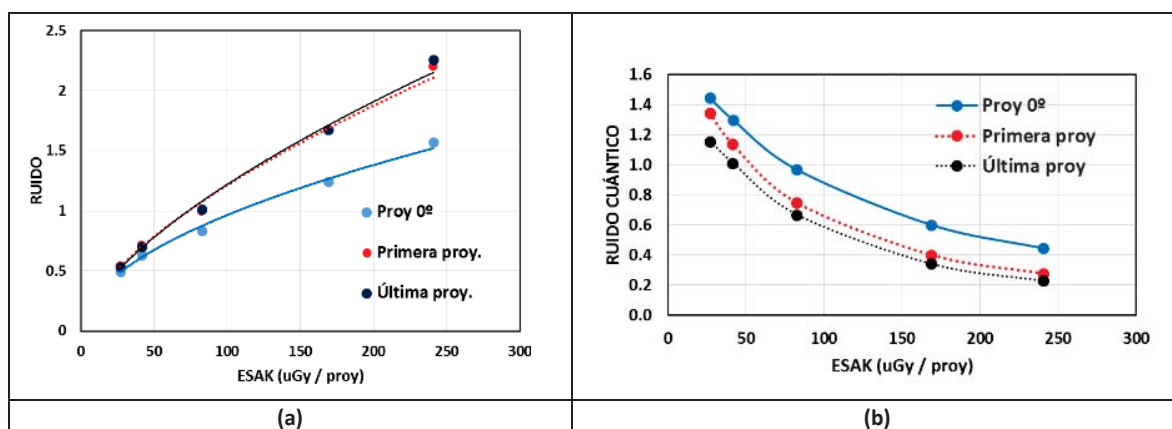
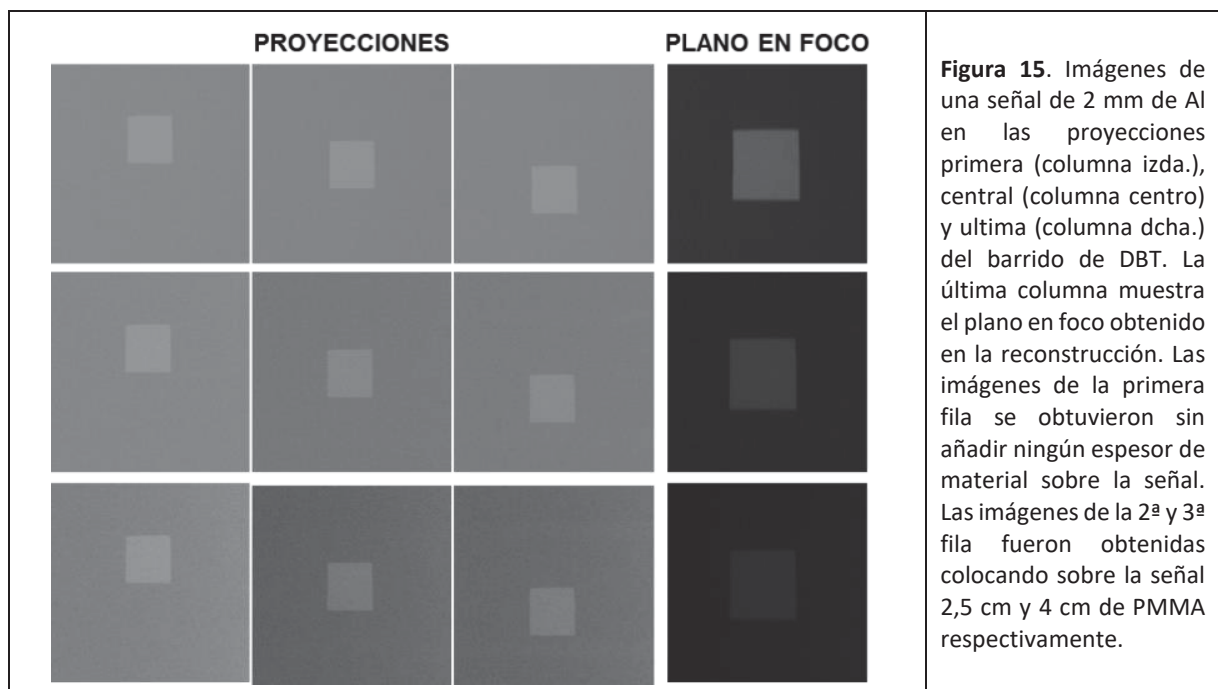


Figura 14. Variación de (a) ruido total y (b) fracción del ruido cuántico en función de la angulación de la proyección. La primera y última proyecciones son las asociadas al ángulo mayor. (Datos en %)

En el dominio de frecuencias espaciales, el ruido se caracteriza a través de su espectro (NNPS) que informa de la amplitud de las fluctuaciones de la señal para cada frecuencia espacial. Al igual que en el dominio espacial, el espectro del ruido presenta variaciones en función del ángulo de la proyección y con respecto al que se obtiene cuando el equipo opera en la modalidad de FFDM como consecuencia de la variación de las distintas contribuciones.

7.1.4. Control Automático de la exposición: Relación-contraste-ruido

La visibilidad de una lesión en una imagen mamográfica está determinada por su coeficiente de atenuación (contraste inherente), tamaño, forma y ruido presente. El cociente entre el contraste y el ruido (RCR) es una medida de la visibilidad de la lesión. Como se ha indicado, el contraste inherente de las lesiones presentes en la mama es muy similar a la de los tejidos mamarios, de manera que el ruido puede afectar radicalmente a su visibilidad. El ruido es mayor en las proyecciones con mayor inclinación (primera y última) y aumenta con el volumen de mama al generarse más radiación dispersa. Ambos aspectos se muestran en la fig. 15, en la que también se han incluido los planos reconstruidos en foco para que pueda observarse el efecto del ruido en la reconstrucción.

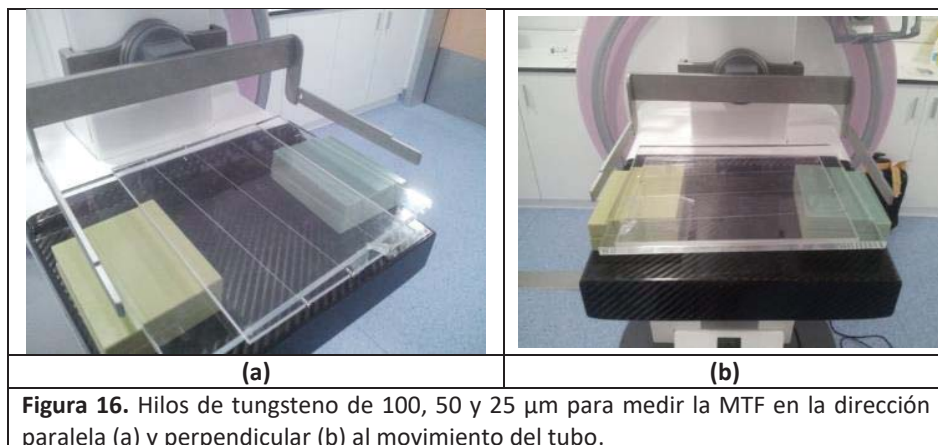


7.2. Reconstrucción: planos o cortes

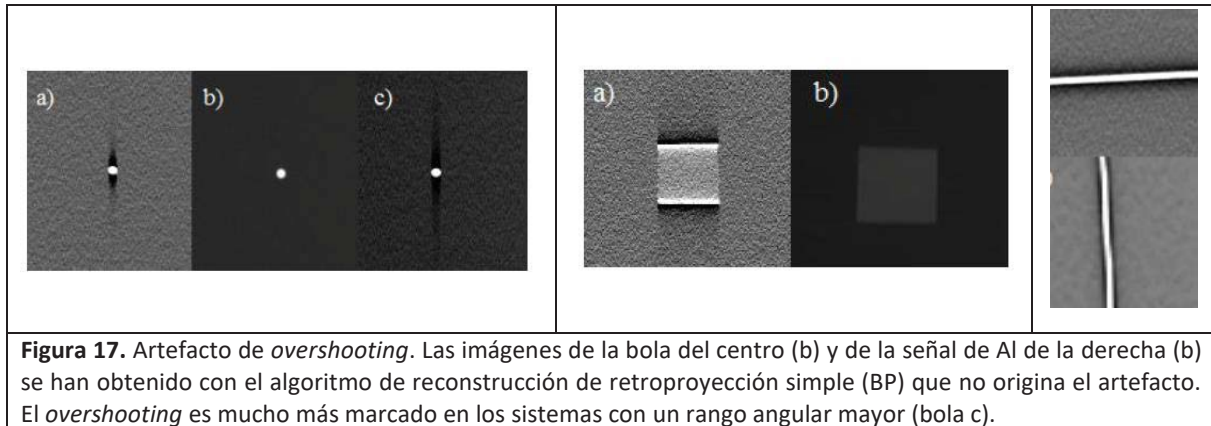
Si bien las métricas para evaluar los planos reconstruidos son esencialmente las mismas que las utilizadas en las proyecciones, los procedimientos y objetos de prueba difieren. Esto añade la tarea extra de definir y fabricar los objetos de prueba más adecuados. En los trabajos de Marshall²², Hu²³ y Zhao⁴² se investigan metodologías para estimar la MTF, la NNPS, la resolución en profundidad y la dispersión de artefactos utilizando hilos de tungsteno y bolas con diámetros del orden de las micras.

7.2.1. Resolución en los planos reconstruidos (XY-MTF)

La resolución en los planos reconstruidos depende esencialmente del rango angular de la DBT y de los algoritmos de reconstrucción y procesamiento de la imagen. Puede medirse en el dominio espacial obteniendo imágenes de hilos de tungsteno con diámetros menores o iguales a las 100 μ^{42} insertados sobre una lámina de PMMA (fig.16a y 16b) que se colocan ligeramente inclinados para evitar el efecto de pixelización. La resolución se caracteriza por la anchura a media altura de la función de dispersión de línea determinada a partir de las imágenes del hilo. En el dominio de frecuencias, la MTF puede estimarse a partir de la transformada de Fourier de la función de dispersión de línea obtenida con los hilos (fig. 15a) o a partir de la función de dispersión de borde. Es importante señalar que los algoritmos de reconstrucción no cumplen la condición de ser aplicaciones lineales y, por tanto, el procedimiento no es riguroso.



La medida de la MTF en los planos reconstruidos se ve críticamente afectada por la sombra (fig. 17) que se genera en los bordes de los objetos que son perpendiculares a la dirección del muestreo (movimiento del tubo). Este artefacto denominado “*overshooting*” es consecuencia del filtro de rampa típico de la FBP que se aplica a bajas frecuencias.⁴⁰ El artefacto de *overshooting* no aparece con los algoritmos de reconstrucción de retroproyección simple e iterativos.

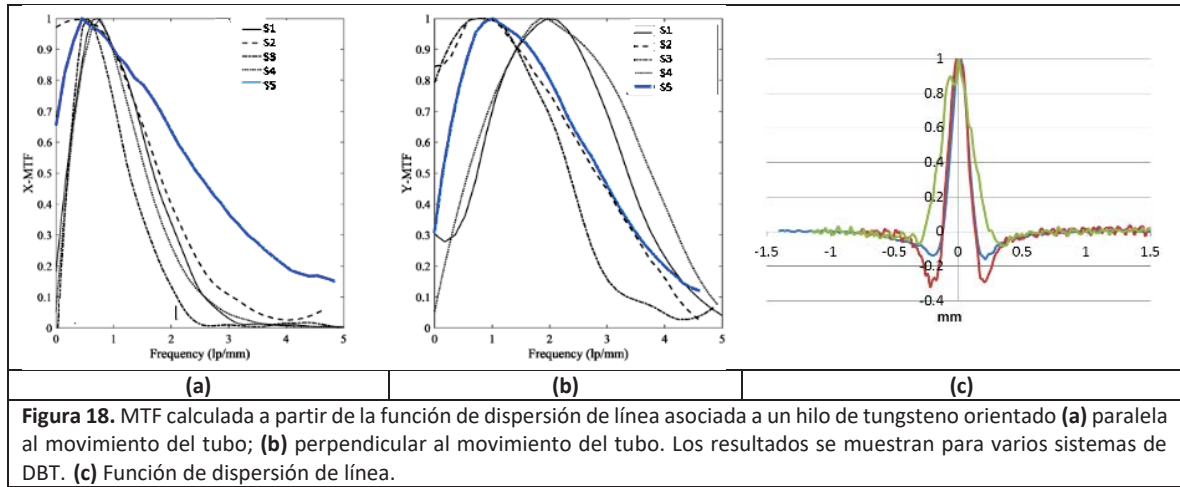


En los hilos ligeramente inclinados también aparece este artefacto (fig. 16) afectando de forma determinante a la MTF cuyo máximo se desplaza hacia frecuencias mayores (figs. 17a y 17b). Este efecto también se observa en los dos mínimos que aparecen en la función de dispersión de línea medida a partir de las imágenes de los hilos (fig. 17c).

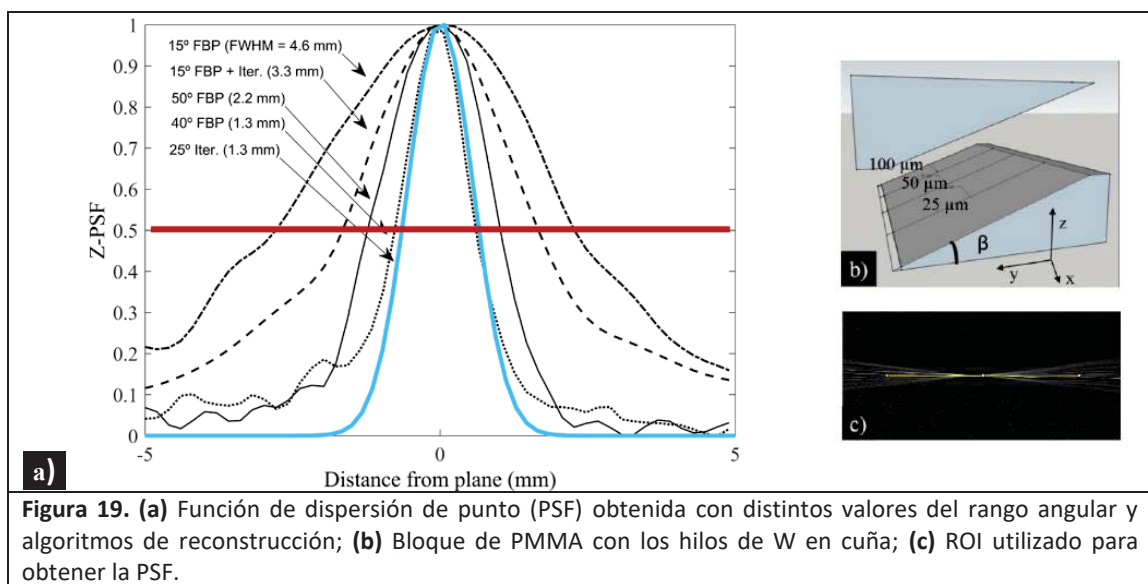
El movimiento del tubo origina una pérdida de resolución importante (fig. 17a). La influencia del mayor o menor rango angular en la resolución en el plano se ve modulada por aspectos como son el “binning” o el carácter estacionario del detector.

7.2.2. Resolución en profundidad (Z-PSF)

La resolución en profundidad está determinada por el rango angular de la DBT y los artefactos generados por los algoritmos de reconstrucción (fig. 18a). Puede ser medida en el dominio espacial a partir de la función de dispersión de punto (PSF) determinada con una bolita de aluminio inmersa en un espesor determinado de PMMA o con un hilo de tungsteno de calibre inferior a 100 μm colocado en cuña (fig. 19).^{22,23} La resolución se calcula en ambos casos como la anchura a media altura de la PSF.

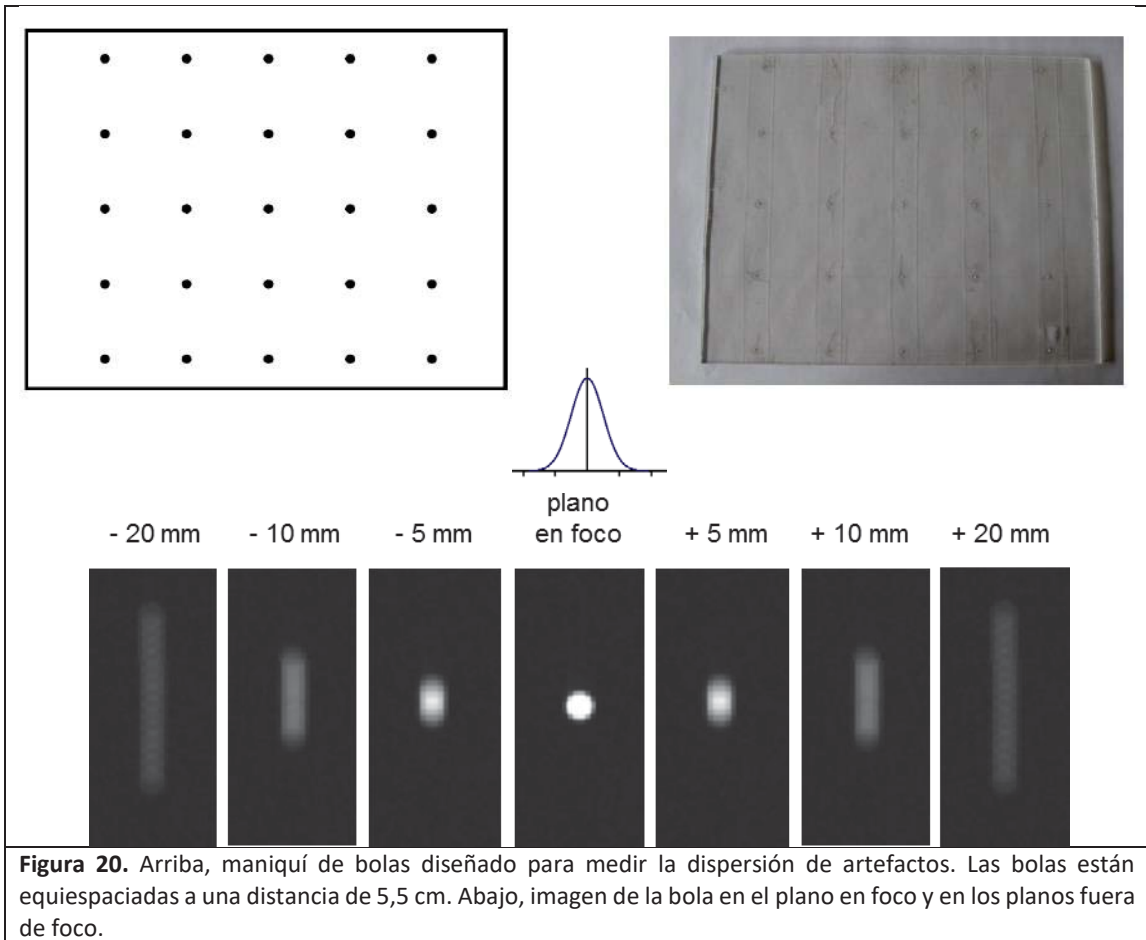


La PSF sobremuestreada en la dirección z se construye midiendo el valor del pixel a lo largo de la señal del hilo o de la bola en una región de interés extraída de su imagen en el plano (x,y) (fig. 19c). Al punto con valor de pixel máximo se le asigna el origen de coordenadas de la PSF (x e y igual a 0). Este punto se encuentra en el plano en foco del hilo o bola. El resto de valores de pixel medidos a lo largo del perfil del hilo corresponden a planos fuera de foco. La distancia (p) entre cada uno de estos puntos y el origen de la PSF son los valores del eje de abscisas de la PSF. El valor de la anchura a mitad de altura de las PSF sobremuestreada caracteriza la resolución en z . Puesto que los planos reconstruidos son de 1 mm de espesor, cabe esperar que el valor de este parámetro sea igual o menor a 1 mm. Sin embargo, suele tener un valor mayor debido fundamentalmente a los artefactos fuera de plano.



7.2.3. Función de dispersión de artefactos (FDA)

La dispersión de los artefactos se manifiesta con la presencia de imágenes borrosas asociadas a las estructuras de mayor contraste (fig. 9a). La FDA se determina utilizando un maniquí formado por pequeñas bolas (1 mm de diámetro) de tungsteno o aluminio embutidas en una placa de PMMA^{23,30} distribuidas a distancias fijas unas de otras formando una matriz que cubre todo el campo de radiación (fig. 20)



La función de dispersión de artefactos se calcula de acuerdo con la expresión:

$$FDA = \frac{RDSR(z)}{RDSR(z_0)} = \frac{VP_{max}(z) - VP_f(z)}{VP_{max}(z_0) - VP_f(z_0)} \cdot \frac{\sigma_f(z_0)}{\sigma_f(z)}$$

RSDR es la relación diferencia de señal-ruido. z_0 denota la posición del plano en foco y z la de un plano cualquiera. VP_{\max} es el valor máximo del pixel en la bola o en el rastro que deja en cada plano. VP_f es el valor del pixel del fondo. σ representa el ruido (desviación estándar). Los valores de la FDA obtenidos para cada plano se ajustan a una gaussiana (fig. 20) cuyo valor máximo corresponde al plano en foco. La dispersión de artefactos se mide como la anchura a mitad de altura de la gaussiana resultante del ajuste.

8. CALIDAD DE IMAGEN EN TOMOSÍNTESIS

La calidad de imagen en mamografía se evalúa tradicionalmente con maniqués físicos que contienen objetos de prueba que simulan las lesiones de interés. La validez de estos maniqués en DBT es muy limitada. En primer lugar, contienen todos los objetos de prueba en un mismo plano imposibilitando analizar la capacidad del sistema para mostrar lesiones que se encuentran a distintas profundidades. En segundo lugar, las imágenes de estos maniqués muestran los objetos de prueba sobre fondos uniformes, lo que impide valorar la efectividad del sistema para eliminar las estructuras fuera del plano en foco. La tarea de detección sobre fondos uniformes difiere mucho de la que se realiza sobre los fondos anatómicos presentes en las imágenes de mamas reales.



Figura 21. Maniquí de mama fabricado utilizando una impresora 3D

Recientemente se han propuesto maniqués matemáticos o computacionales útiles para generar modelos de mama con distribuciones realistas de los tejidos mamarios.^{57,58} Estos maniqués

permiten analizar el impacto de distintas condiciones de adquisición de imágenes para optimizar tecnologías existentes y también para el diseño de nuevas modalidades (*“virtual framework”*)³⁵. Paralelamente se investiga en el diseño de maniqués 3D con distintas características^{59,60} así como en su fabricación utilizando impresoras 3D (fig. 22).^{61,62} Estos maniqués son necesarios para llevar a cabo tareas de control de calidad, aceptación de equipos y comparación del funcionamiento de distintos sistemas.

8.1. Estudios clínicos.

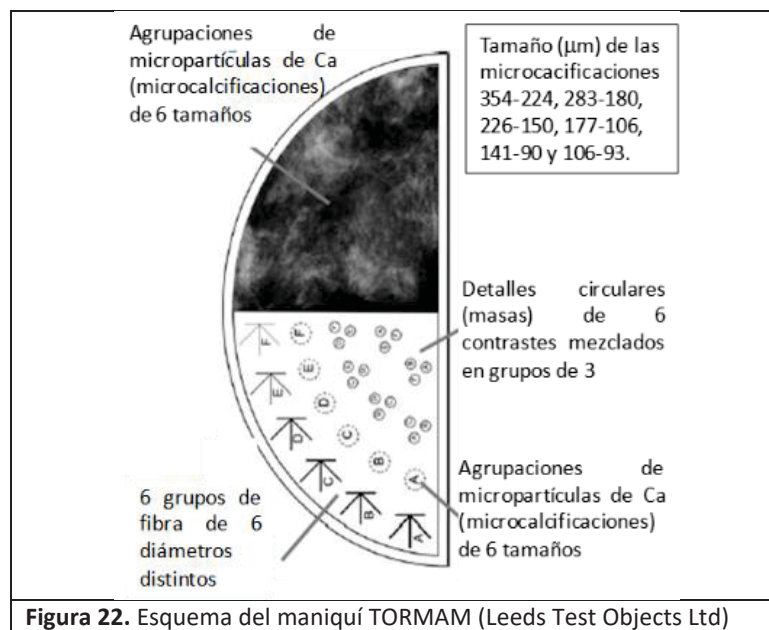
La falta de herramientas adecuadas para valorar la eficacia diagnóstica de la DBT ha llevado a poner en marcha estudios clínicos^{12,14,15,17,18} que se centran en comparar con la mamografía digital, definir protocolos de examen y evaluar la imagen sintética. Los indicadores de calidad de estos estudios son la tasa de cánceres detectados, el tamaño de estos cánceres, la tasa de rellamadas y el valor predictivo positivo.

La mayoría de los estudios se caracterizan por ser retrospectivos y se utilizan muestras enriquecidas para asegurar la presencia de lesiones. Los radiólogos invitados a participar han de tener una experiencia demostrada en la lectura de las imágenes mamográficas y en las imágenes de DBT. El número de pacientes incluidas junto con el número de radiólogos determinan la potencia estadística del estudio. La sensibilidad y especificidad de las distintas técnicas comparadas o evaluadas se mide en términos del área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic).⁶³

8.2. El maniquí TOR MAM

El maniquí físico TORMAM (Leeds Test Objects Ltd.) tiene un diseño que le hace parcialmente adecuado para DBT. Como puede observarse (fig. 23), el maniquí incluye un fondo estructurado en el que se han insertado grupos de microcalcificaciones de distinto tamaño. El análisis de la detección de estas microcalcificaciones en el plano en foco y en la imagen sintética y su comparación con la imagen FFDM proporciona información valiosa sobre el funcionamiento de la DBT (fig. 23).

El fondo uniforme del maniquí contiene fibras, grupos de micropartículas y objetos circulares de bajo contraste. Las imágenes de esta parte del maniquí pueden ser analizadas utilizando métodos convencionales basados en observadores humanos, medidas cuantitativas o modelos de observador.^{64,65} En el primer caso, el análisis de las imágenes consiste en determinar visualmente el número de objetos de cada tipo que se detectan y su nitidez. Las medidas cuantitativas aportan valores de la RCR de los objetos de bajo contraste que simulan nódulos o la función de dispersión de línea de las fibras que simulan espículas (fig. 3).



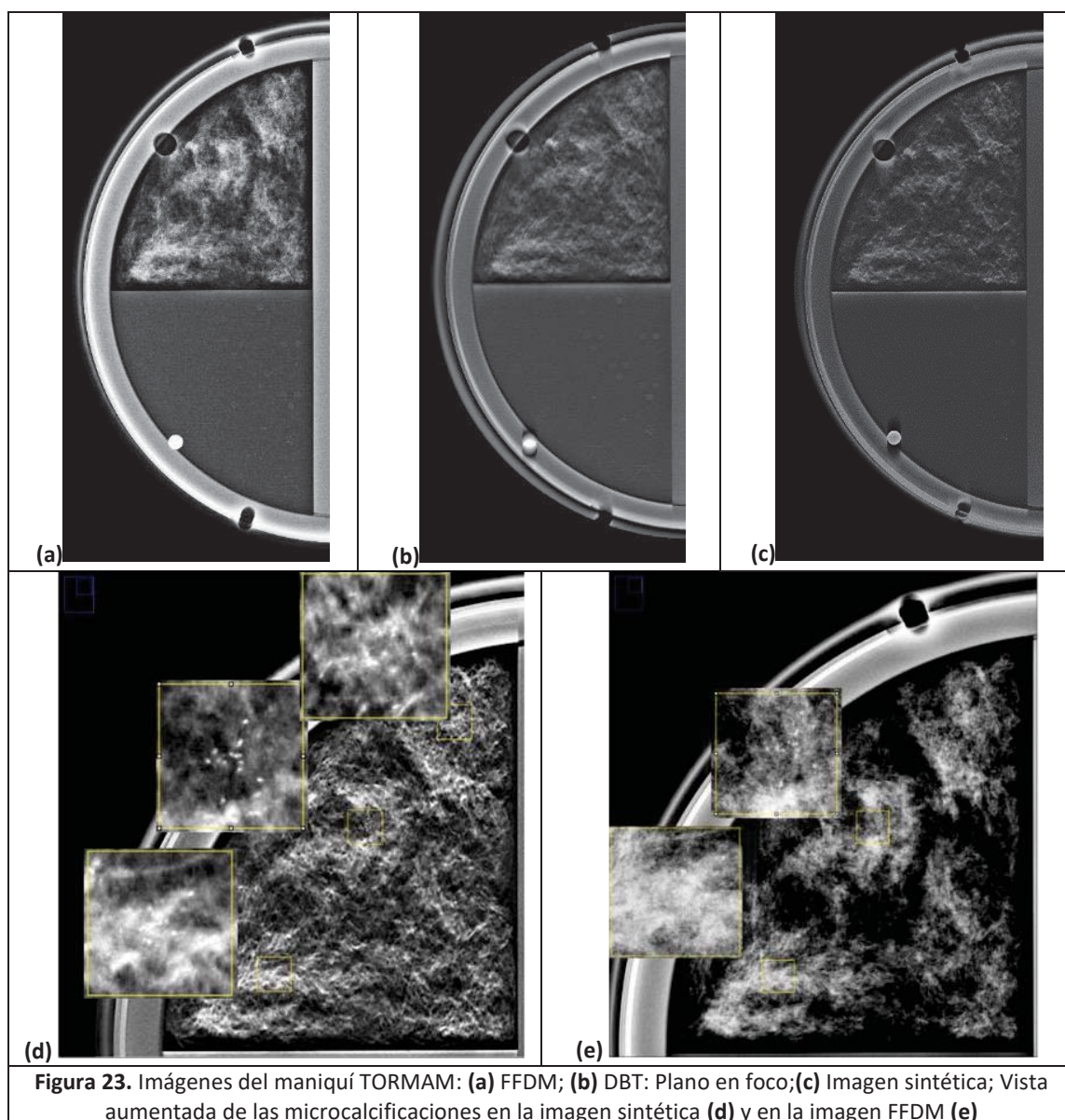
Las medidas cuantitativas están asociadas a lo que detectaría el observador ideal o bayesiano y se alejan del resultado que se obtiene cuando las imágenes las evalúan observadores humanos. En este último caso, la evaluación suele ser un procedimiento largo y costoso. Como alternativa, se introducen los modelos de observador para tratar de predecir los resultados que se obtendrían con un observador humano. Consisten en algoritmos matemáticos más o menos complejos según su grado de similitud con la respuesta del sistema visual humano. El más simple de todos ellos es el “non-prewhitening matched filter” (NPW) basado en la utilización de una plantilla adaptada a las características geométricas de los objetos a detectar y a las propiedades del sistema de imagen. A partir del análisis de la correlación de la plantilla con las imágenes del maniquí se determina un parámetro, índice de detectabilidad d' , que caracteriza la visibilidad de los diferentes detalles.

9. DOSIMETRÍA EN LOS EXÁMENES DE TOMOSÍNTESIS

El tejido glandular es el que presenta una mayor probabilidad de radioinducción de cáncer de todos los tejidos que componen la mama. En la versión revisada de la ICRP-2007⁶⁶ se propuso elevar el valor del factor de peso asociado a este tejido de 0.05 (año 1991) a 0.12. Este incremento unido a otros factores (riesgo atribuible a lo largo de la vida de inducción de cáncer mortal) hace que aproximadamente se duplique el riesgo de inducción de cáncer mortal por unidad de dosis efectiva debido a la exposición de la mama a las radiaciones ionizantes.⁶⁷ Las nuevas modalidades de imagen para mama como el PET, la TC o la DBT conllevan valores de dosis que pueden llegar a duplicar los debidos a la mamografía digital. Por este motivo, la rápida expansión de la DBT ha despertado una gran preocupación. A ello hay que añadir que su uso en el ámbito clínico fue aprobado con la condición de ir acompañada por una mamografía convencional (Food and Drug Administration (FDA))⁶⁸ aumentando el grado de preocupación. Los resultados obtenidos en estudios clínicos sobre la capacidad diagnóstica de la DBT invitan a realizar este examen de forma rutinaria y son muy pocos los casos que la utilizan como técnica complementaria para el diagnóstico de casos complejos. La mayoría de los resultados clínicos proceden de investigaciones hechas en el marco de programas poblacionales de detección precoz de cáncer de mama lo que ha originado un debate sobre su inclusión en este contexto. Esta situación pone de relieve la necesidad de abordar estudios para determinar los valores de dosis de radiación impartidos con esta modalidad.

La Comisión Internacional de Unidades Radiológicas (ICRU)⁶⁹ recomienda la dosis glandular promedio (MGD) como magnitud radiológica para estimar el riesgo asociado a los exámenes mamográficos. La MGD es una magnitud que no puede medirse directamente y se estima a partir del kerma en aire sin retrodispersión (K) medido en la superficie de entrada de la mama. El valor del kerma se multiplica por un factor de conversión de kerma a MGD que ha sido estimado por diferentes autores utilizando métodos de Montecarlo (MC). Su valor depende de la calidad del haz de rayos X y del espesor y glandularidad de la mama. Los valores del factor de conversión obtenidos en los distintos estudios presentan diferencias debido a que en su cálculo se utilizan distintos códigos de MC, espectros de radiación, modelo de la mama y geometría del problema

(configuración del equipo, medida de la dosis, etc). Los protocolos europeos^{70,71,72} y del Organismo Internacional de la Energía Atómica⁷³ (OIEA) recomiendan el uso del factor de conversión calculado por Dance y col.⁷⁴, mientras que los protocolos norteamericanos^{75, 76} (Estados Unidos y Canadá) se basan en los resultados de Wu^{77,78}, Boone⁷⁹ y Sechopoulos.^{80,81}



9.1. Estimación de la glandularidad.

La proporción de tejido glandular presente en la mama es difícil de estimar por lo que inicialmente se asumió que la mama promedio de la población estaba compuesta por 50% de

tejido glandular y 50% de tejido graso.⁷⁴ La introducción del dispositivo de control automático de exposición en los mamógrafos permitió comparar la atenuación de las mamas con la de materiales fabricados para simular distintas proporciones de tejido glandular. Estos estudios^{82,83,84} mostraron una dependencia entre el porcentaje de tejido glandular y el espesor de mama y la edad. Dance y col.⁸⁵ establecieron una relación polinómica (tercer grado) entre el porcentaje de tejido glandular y el espesor de la mama. Los coeficientes de este polinomio dependen del grupo de edad considerado: 50-64 años o 40-49 años que se corresponden con los dos grupos habitualmente invitados a los programas de detección precoz. Con esta relación, el porcentaje de tejido glandular varía entre el 100% para mamas de espesor en torno a 2 cm hasta un 3% - 5% (dependiendo del grupo de edad) para mamas de 11 cm de espesor.

Los métodos visuales de estimación de la glandularidad se basan en la apreciación del porcentaje de glandularidad que hacen los radiólogos en las mamografías y su clasificación de acuerdo con los criterios BI-RADS⁸⁶ (mama con predominio graso, mama con densidades fibroglandulares aisladas, mamas heterogéneamente densas, mamas extremadamente densas (fig. 2b)). Los resultados obtenidos presentan una gran variabilidad debido a la subjetividad del procedimiento.

La introducción de los detectores digitales ha posibilitado el desarrollo de algoritmos que estiman la glandularidad en función de los valores de los píxeles de la imagen. Estas técnicas pueden ser planares⁸⁷ o volumétricas^{88,89} según que el porcentaje de tejido glandular se calcule por unidad de área o de volumen. Las técnicas volumétricas tienen en cuenta el espesor de mama además del valor del píxel.⁹⁰ Los resultados sobre la proporción de tejido glandular obtenidos con estos algoritmos están muy por debajo del 50% considerado como el estándar y en torno a un 15% en promedio.⁹¹ En general, los valores estimados con ambos métodos son inferiores a los derivados a partir de los polinomios de Dance y col.

9.2. Métodos dosimétricos en DBT

9.2.1. Métodos dosimétricos en el marco europeo

De acuerdo con las Guías Europeas, la dosis glandular promedio asociada a una imagen mamográfica convencional (FFDM) se calcula a partir de la siguiente expresión^{85,92}:

$$D(\theta) = K \cdot g \cdot c \cdot s \quad (1)$$

donde K es el kerma en aire (mGy) en la superficie de entrada de la mama. El factor de conversión de kerma a MGD ha sido descompuesto en tres factores: g (mGy/mGy) convierte el kerma en aire a dosis glandular asumiendo una glandularidad de la mama del 50%. Su valor está tabulado en función del espesor de la mama comprimida y de la capa hemirreductora (CHR). El factor c corrige para glandularidades distintas del 50%. Su valor depende del espesor y glandularidad de la mama y de la CHR. El factor s corrige cuando se usan espectros distintos al de Mo/Mo. En el caso de tener un ánodo/filtro de W/AI, el factor s depende también del voltaje (kVp).⁹²

La metodología para el cálculo de la dosis de radiación para una proyección simple de ángulo θ_i de la DBT se basa en multiplicar por un factor (*factor tomo* $t(\theta)$) la MGD impartida en una adquisición FFDM^{75,85,92} utilizando el valor de kerma correspondiente a esa proyección. Este factor da cuenta del mayor depósito de energía que se origina al aumentar el ángulo de incidencia θ_i del haz de radiación como consecuencia del mayor recorrido de los fotones de rayos X dentro de la mama al atravesar un espesor mayor. Por tanto, el factor tomo depende del ángulo de incidencia de cada proyección DBT y del espesor de la mama. Su valor se determina por métodos de Monte Carlo^{80,93} y está comprendido entre 1, para $\theta_i = 0^\circ$, y 0.8 para los ángulos de incidencia más extremos. La MGD total del barrido se obtiene sumando las dosis de todas las proyecciones.

9.2.2. Métodos dosimétricos en el marco norteamericano

La dosis glandular promedio asociada a una imagen mamográfica convencional (FFDM) se calcula de acuerdo con la metodología propuesta en el protocolo de la ACR⁷⁵ según la expresión:

$$D_g N_{Mamo} = X_{CR} \cdot D_g N_0 \quad (2)$$

donde X_{CR} es la exposición expresada en Roentgens (R) medida con el tubo en el ángulo 0° . $D_g N_0$ (mGy/R) es el factor de conversión de exposición a dosis glandular. Su valor está tabulado para distintas combinaciones ánodo/filtro, kVp, y espesores y glandularidad de la mama.^{77,78}

La metodología propuesta por la “American Association of Physicists in Medicine” (AAPM) para el cálculo de dosis en DBT⁷⁶ es similar a la metodología europea. La dosis impartida en una proyección de tomosíntesis se estima a partir de la dosis para FFDM asociada a esa proyección multiplicada por el *coeficiente de dosis glandular relativa* ($RGD(\theta)$) estimado por Sechopoulos⁸⁰. Este factor, equivalente al *factor tomo* del método europeo, depende del espesor y tamaño de la mama así como del ángulo de la proyección. No depende de la calidad del haz empleado ni de la glandularidad de la mama. La dosis glandular total asociada a un barrido de tomosíntesis se obtiene sumando las dosis de todas las proyecciones.

9.3. Protocolos clínicos e imagen sintética

Los estudios clínicos iniciales llevados a cabo para evaluar la capacidad diagnóstica de la tomosíntesis evidenciaron que los resultados para la detección de las microcalcificaciones eran peores cuando se utilizaban los planos reconstruidos de la DBT.^{94,95,96,97} Por esta razón, la FDA⁶⁸ decidió aprobar el uso de la tomosíntesis incluyendo en el protocolo de examen la obtención de una mamografía de proyección (Modo COMBO). En función de esta exigencia, los fabricantes proponen protocolos que difieren entre sí. El protocolo más extendido consiste en dos imágenes FFDM por mama en las vistas CC y MLO y una tomosíntesis en la vista MLO. El sistema comercializado con mayor implantación emplea un protocolo consistente en dos imágenes por mama en las vistas CC y MLO tanto en FFDM como en DBT.

La inclusión de la imagen FFDM dentro del protocolo de examen de la DBT da lugar a valores de dosis que superan claramente las impartidas en un examen de mamografía digital. Con el fin de disminuir estos valores, se han desarrollado algoritmos para construir una imagen sintética a partir de la información contenida en los planos reconstruidos.^{98,99} Esta imagen sustituiría a la imagen FFDM consiguiendo un ahorro importante de dosis.

Los estudios clínicos comparativos entre FFDM e imagen sintética publicados hasta la fecha concluyen que no existen diferencias significativas en la tasa de detección ni en los falsos positivos cuando se utiliza la DBT con la imagen sintética frente a la DBT con la imagen FFDM si bien todos están hechos con el mismo sistema DBT.^{100,101}

2. MOTIVACIÓN HIPOTESIS Y OBJETIVOS

La motivación de esta tesis surge de la falta de una experiencia previa en el funcionamiento y caracterización de los sistemas de tomosíntesis. La diversidad de configuraciones posibles se materializa en los distintos equipos comercializados haciendo necesario definir herramientas y ensayar procedimientos que permitan caracterizar el funcionamiento de estos equipos, evaluar su calidad de imagen y estimar los valores de dosis de radiación impartidas.

Objetivos:

1. Estimación de los valores de dosis glandular media de los exámenes de tomosíntesis. Comparación con los valores de dosis de mamografía convencional.
2. Comparación de las dosis estimadas con los métodos dosimétricos recomendados en América del Norte (EE.UU. y Canadá) y en Europa.
3. Análisis del impacto en los valores de dosis del protocolo de examen de tomosíntesis recomendado por cada fabricante.
4. Desarrollo de maniquís para la evaluación de la calidad de imagen en tomosíntesis de mama y del software necesario para evaluar las imágenes.
5. Evaluación de diferentes equipos de tomosíntesis de mama comercializados haciendo uso de las herramientas desarrolladas
6. Análisis de la calidad de la imagen sintética empleando maniquís e imágenes de pacientes.
7. Análisis de métodos automáticos de computación de la densidad de la mama basados en los exámenes de tomosíntesis.
8. Estimación de los valores de dosis glandular media de los exámenes de tomosíntesis utilizando la densidad de mama computada. Comparación con los valores de dosis obtenidos con los valores de densidad habituales.

3. MATERIALES MÉTODOS Y RESULTADOS

Esta tesis está compuesta por 5 publicaciones en campo de la imagen médica y radiología. Cada una de ellas constituye una subsección de esta sección, que es el capítulo 4 de esta tesis.

[1] Castillo M, Chevalier M, Calzado A, Garayoa J, Valverde J. Comparative study of patient doses calculated with two methods for breast digital tomosynthesis. *Revista de Fisica Medica* 2015, 16(3), 35-46.

[2] Garayoa J, Hernández-Girón I, Castillo M, Valverde J, Chevalier M. Digital breast tomosynthesis: Image quality and dose saving of the synthesized image. H.Fujita, T. Hara and C. Muramatsu (Eds): *IWDM 2014. LNCS 2014*;8539:150-7.

[3] Castillo M, Garayoa J, Estrada C, Tejerina A, Benitez O, Alcazar A, Valverde J, Chevalier M. Tomosíntesis de mama: mamografía sintetizada versus mamografía digital. Impacto en la dosis. *Revista de Senología y Patología Mamaria* 2015, 28(1), 3-10

[4] Rodríguez-Ruiz A, Castillo M, Garayoa J, Chevalier M. Evaluation of the technical performance of three different commercial digital breast tomosynthesis systems in the clinical environment. *Physica Medica* 2016, 32(6), 767-777.

[5] Castillo-García M, Chevalier M, Garayoa J, Rodriguez-Ruiz A, García-Pinto D, Valverde J. Automated breast density computation in digital mammography and digital breast tomosynthesis: influence on mean glandular dose and Bi-Rads density categorization. *Acad Radiol*. 2017 Feb 14. pii: S1076-6332(17)30062-4. [Epub ahead of print]

1. Comparación de los valores de dosis calculados con dos modelos distintos.

Castillo M, Chevalier M, Calzado A, Garayoa J, Valverde J.

Comparative study of patient doses calculated with two methods for breast digital tomosynthesis. Estudio de los valores de dosis a pacientes en exámenes de tomosíntesis de mama estimados con dos métodos distintos.

Revista de Física Médica 2015, 16(3), 35-46.

Abstract

In this study, the average glandular doses (DG) delivered in breast tomosynthesis examinations were estimated over a sample of 150 patients using two different methods. In method 1, the conversion factors air-kerma to DG used were those tabulated by Dance et al. and in method 2 were the ones from Feng et al. The protocol for the examination followed in the unit of this study consists in two views per breast, each view composed by a 2D acquisition and a tomosynthesis scan (3D). The resulting DG values from both methods present statistically significant differences ($p=0.02$) for the 2D modality and were similar for the 3D scan ($p=0.22$). The estimated median value of DG for the most frequent breasts (thicknesses between 50 and 60 mm) delivered in a single 3D acquisition is 1.7 mGy (36% and 17% higher than the value for the 2D mode estimated with each method) which lies far below the tolerances established by the Spanish Protocol Quality Control in Radiodiagnostic (2011). The total DG for a tomosynthesis examination (6.0 mGy) is a factor 2.4 higher than the dose delivered in a 2D examination with two views (method 1).

Estudio de los valores de dosis a pacientes en exámenes de tomosíntesis de mama estimados con dos métodos distintos

Comparative study of patient doses calculated with two methods for breast digital tomosynthesis

María Castillo¹, Margarita Chevalier¹, Alfonso Calzado¹, Julia Garayoa², Julio Valverde²

¹ Física Médica. Departamento de Radiología y Medicina Física. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid.

² Servicio de Protección Radiológica. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Fecha de Recepción: 17/11/2014 - Fecha de Aceptación: 27/07/2015

En este trabajo se ha estimado la dosis glandular promedio (D_G) asociada al examen de tomosíntesis de mama en una muestra de 150 pacientes con dos métodos distintos. En el método 1 se han utilizado los factores de conversión kerma-aire a D_G tabulados por Dance y col. y en el método 2, los calculados por Feng y col. El protocolo del examen seguido en la unidad de mama del estudio consiste en dos proyecciones por mama y, en cada proyección, se adquiere una imagen 2D y un barrido de tomosíntesis (3D). Los valores de D_G estimados con ambos métodos presentan diferencias estadísticamente significativas para la modalidad 2D ($p = 0.02$) y son similares en la modalidad 3D ($p = 0.22$). En el intervalo de espesores de mama más frecuente (50-60 mm), la mediana de la distribución de D_G del barrido 3D es 1.7 mGy (36% y 17% superior al de la imagen 2D estimado con cada método) y es inferior a las tolerancias para la imagen 2D del Protocolo Español de Control de Calidad en Radiodiagnóstico (2011). La dosis total del examen de tomosíntesis (6.0 mGy) supera en 2.4 veces la D_G de un examen 2D de dos proyecciones (método 1).

Palabras clave: tomosíntesis de mama, dosis glandular, mamografía digital.

In this study, the average glandular doses (D_G) delivered in breast tomosynthesis examinations were estimated over a sample of 150 patients using two different methods. In method 1, the conversion factors air-kerma to D_G used were those tabulated by Dance et al. and in method 2 were the ones from Feng et al. The protocol for the examination followed in the unit of this study consists in two views per breast, each view composed by a 2D acquisition and a tomosynthesis scan (3D). The resulting D_G values from both methods present statistically significant differences ($p = 0.02$) for the 2D modality and were similar for the 3D scan ($p = 0.22$). The estimated median value of D_G for the most frequent breasts (thicknesses between 50 and 60 mm) delivered in a single 3D acquisition is 1.7 mGy (36% and 17% higher than the value for the 2D mode estimated with each method) which lies far below the tolerances established by the Spanish Protocol Quality Control in Radiodiagnostic (2011). The total D_G for a tomosynthesis examination (6.0 mGy) is a factor 2.4 higher than the dose delivered in a 2D examination with two views (method 1).

Key words: tomosynthesis (DBT), mean glandular dose, digital mammography.

Introducción

El cáncer de mama es una de las principales causas de muerte entre las mujeres^{1,2} y de ahí la importancia de la detección precoz de esta patología. La mamografía (imagen de rayos X de la mama) es la principal herramienta utilizada en los programas de detección precoz poblacionales y juega un papel relevante en el diagnóstico del cáncer de mama así como en su

localización en procedimientos de biopsia y terapia. Los signos patológicos asociados al cáncer de mama son calcificaciones, nódulos (masas), distorsiones y asimetrías. Las dificultades más importantes para la detección con rayos X de estas lesiones se deben a que presentan una atenuación muy similar a la de los tejidos sanos en las que están inmersas y a la superposición de tejidos que se produce al proyectar el volumen mamario en una imagen 2D. Esta superposición

* Correspondencia
Email: chevalier@med.ucm.es

puede enmascarar o simular una lesión, lo que dificulta su detección o genera falsos positivos. Las técnicas de tomosíntesis de mama de reciente implantación clínica resuelven de forma eficaz el problema del solapamiento de tejidos tal y como se pone de manifiesto en diversos estudios clínicos.³⁻⁷ En esta modalidad de imagen, el tubo de rayos X se mueve describiendo un arco alrededor de un centro de rotación cuya localización depende del fabricante. Durante este movimiento se adquiere una serie de proyecciones de baja dosis con el tubo posicionado en determinados ángulos mientras la mama permanece comprimida.⁸⁻¹⁰ A partir de estas proyecciones se reconstruye un conjunto de planos de 1 mm de espesor paralelos al soporte de la mama (véase la fig. 1) utilizando algoritmos de reconstrucción similares a los empleados en tomografía computarizada. Diversos estudios evidencian que la tomosíntesis presenta una sensibilidad menor que la mamografía digital 2D para la detección de las microcalcificaciones.¹¹ Por esta razón, la *Food and Drug Administration* (FDA)¹² aprobó el uso clínico de la tomosíntesis de mama condicionado a la obtención de una imagen 2D junto al barrido de tomosíntesis (modalidad COMBO).

El barrido de tomosíntesis (3D) está en principio diseñado para que la dosis total impartida sea equivalente a la de una mamografía 2D. Sin embargo, la recomendación de hacer el examen en la modalidad COMBO (2D + 3D) supone como mínimo duplicar las dosis aumentando el riesgo de este examen. La solución que han propuesto algunos fabricantes para reducir las dosis consiste en sintetizar la imagen 2D a partir de la información contenida en los planos reconstruidos. Diversos estudios demuestran que la "imagen sintetizada" presenta una capacidad diagnóstica similar a la de la imagen 2D¹³⁻¹⁶ por lo que la FDA ha aprobado su utilización.¹⁷ La generación de la imagen sintetizada requiere disponer de una licencia adicional

lo que limita su disponibilidad en todos los sistemas instalados. Consecuentemente, se requiere hacer estudios dosimétricos que determinen los valores de dosis impartidos en los exámenes de tomosíntesis tanto en la modalidad COMBO como en la de solo barrido 3D así como evaluar la reducción en la dosis que lleva aparejado el uso de la imagen sintetizada. Esto es especialmente importante de cara al posible uso de la tomosíntesis en programas poblacionales de detección precoz de cáncer de mama.

El objetivo de este trabajo ha sido la estimación de los valores de dosis glandular media (D_G) impartidos a una muestra de pacientes en los exámenes de tomosíntesis en las modalidades 3D y COMBO. Esta estimación se ha hecho de acuerdo con la metodología propuesta por Dance et al.¹⁸ (en la que está basada el Protocolo Español de Control de Calidad en Radiodiagnóstico. Revisión 2011¹⁹) y con la propuesta por Sechopoulos et al.²⁰ (en la que se basa el método de la American Association of Physicists in Medicine).²¹

Material y métodos

Equipo de tomosíntesis

El equipo de tomosíntesis utilizado en este trabajo es el modelo *Selenia Dimensions* de Hologic (Hologic Inc, Bedford, USA), compuesto por un tubo de rayos X con ánodo de wolframio (W) (*Varian Medical Systems Inc., CA*), dos filtros de Rh y Ag de 50 μm de espesor para la obtención de imágenes 2D y un filtro de Al con 700 μm de espesor para la adquisición 3D. Además el equipo dispone de una rejilla antidifusora que se emplea solamente para la adquisición de las mamografías 2D. El detector de la imagen es de selenio amorfo unido a una matriz de transistores del tipo TFT presentando alta velocidad de adquisición y gran eficiencia de borrado de imágenes remanentes. Las dimensiones del detector son de 24 cm \times 29 cm con un tamaño de pixel de 70 μm . La distancia foco-detector es de 700 mm y la distancia tablero-detector es de 25 mm, dejando un espacio de aire entre ambas superficies.

Durante el examen de tomosíntesis, el tubo se mueve de forma continua describiendo un arco con un ángulo total de 15° (–7.5° a 7.5°) y se adquieren 15 proyecciones equiangulares (incremento angular de 1.1°) con los mismos mAs. El eje de rotación se encuentra en la superficie del detector, que gira a la vez que el tubo de rayos X, manteniéndose perpendicular al eje central del haz en todo momento (véase la fig. 1).

El protocolo de examen seguido en la unidad de mama para cada paciente consiste en 2 proyecciones por mama (cráneo caudal (CC) y medio lateral oblicua (MLO)). Para cada proyección se hace un estudio en la modalidad COMBO de modo que en una única compre-

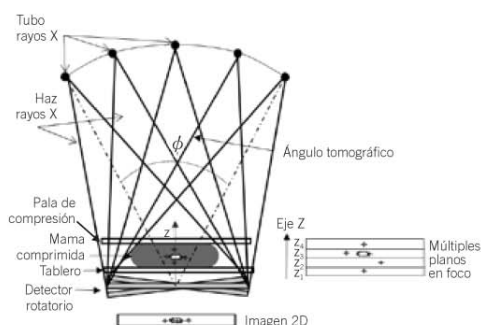


Fig. 1. Esquema del funcionamiento de un equipo de tomosíntesis de mama.

sión de la mama se realizan las adquisiciones 2D y 3D con una duración total de 3.7 s.

Las adquisiciones se hacen habitualmente con control automático de exposición en la modalidad "Autofiltro". En esta modalidad se seleccionan de forma automática los parámetros ánodo/filtro y kVp en función del espesor de mama comprimida determinado por la altura de la pala de compresión. En las adquisiciones 2D, el filtro seleccionado es de Rh para espesores menores que 70 mm y Ag para espesores superiores. La tensión seleccionada automáticamente varía en función del espesor de mama a razón de 1 kVp por cada 5 mm, tanto en 2D como en 3D. La carga del tubo (mAs) se selecciona automáticamente a partir de la atenuación de la mama estimada en un predisparo que en 2D consiste en una exposición previa de 5 mAs si el espesor de mama es menor que 50 mm y 10 mAs si es superior. En 3D la carga del predisparo es de 5 mAs y se hace únicamente en la primera proyección. Estos valores, aunque bajos, contribuyen también a la dosis que se deposita en la mama. Los valores de los mAs y de las dosis almacenados en la cabecera DICOM son el resultado de la suma de los valores del predisparo y del disparo principal.

Muestra de pacientes

El estudio se ha llevado a cabo durante los años 2012 y 2013 en un gran hospital de la Comunidad de Madrid en el que se hacen exámenes de diagnóstico y de cribado aunque no participa en el programa poblacional de detección precoz de cáncer de mama de la Comunidad de Madrid. Se recogieron datos de dos muestras de pacientes. La primera en el año 2012 tras la instalación del sistema (96 pacientes) y la segunda (50 pacientes) en el año 2013, tras un cambio del tubo de rayos X del equipo. Este cambio repercutió en el valor de los rendimientos y de las capas hemirreductoras. En la selección de pacientes se cuidó que no hubiese por azar un exceso de las mamas menos frecuentes como son las demasiado delgadas o gruesas para minimizar sesgos en los valores de dosis.

Los datos relativos a los exámenes se extrajeron de las cabeceras DICOM de las imágenes almacenadas en el PACS del hospital. Se obtuvieron la edad y el espesor de mama así como los factores radiográficos utilizados para adquirir cada una de las imágenes: proyección, kVp, mAs, ánodo y filtro.

Cálculos dosimétricos

El indicador del riesgo asociado a la mamografía es la dosis promedio en tejido glandular (D_G) por ser éste el tejido que presenta una mayor sensibilidad a la radiación. De acuerdo con la definición de D_G hecha por la Comisión Internacional de Unidades Radioló-

gicas (ICRU, 2005)²² su valor se calcula multiplicando el kerma aire en la superficie de entrada de la mama (sin retrodispersión) (ESAK) por unos factores que convierten esta magnitud en D_G . En este trabajo se han considerado los factores de conversión calculados por Métodos de Monte Carlo (MC) por Dance y col.^{18,23-25} (método 1) y por Sechopoulos y col.^{20,21,26,27} (método 2) por ser los más utilizados en diferentes ámbitos.^{19,28-30}

Método 1

La D_G asociada a la imagen 2D en la proyección craneo-caudal (CC) se estima de acuerdo con la siguiente expresión:

$$D_G = K \cdot g \cdot c \cdot s \quad (1)$$

donde K es el ESAK, el factor g es el factor de conversión del ESAK a dosis glandular asumiendo una glandularidad de la mama del 50%, c es un factor que corrige para glandularidades distintas del 50% y el factor s corrige cuando se usan espectros distintos al de Mo/Mo. Los factores de conversión han sido calculados por MC por Dance y col.^{24,25} Los factores g y c están tabulados para distintos valores de la capa hemirreductora (CHR) y espesor de mama comprimida (de 1 a 11 cm). El factor c está además tabulado para distintos valores del porcentaje de tejido glandular presente en la mama. El factor s depende de la combinación ánodo/filtro y, en el caso de la combinación W/AI, depende también de la tensión del tubo.²⁵

La dosis asociada al examen de tomosíntesis completo se estima de acuerdo con la expresión:¹⁸

$$D_{GT} = K_T \cdot g \cdot c \cdot s \cdot T \quad (2)$$

donde g , c y s tienen el mismo significado que en (1) y K_T es el ESAK total debido a todas las proyecciones de tomosíntesis medido con el tubo en la proyección de 0°. El factor T representa la suma de las contribuciones a la dosis total de cada una de las proyecciones del barrido de tomosíntesis. Su valor está tabulado por Dance y col. para el equipo concreto utilizado en este trabajo.¹⁸

Método 2

Está basado en el trabajo de Feng y col.²⁷ en el que se particulariza el método para el cálculo de D_G propuesto por Sechopoulos²⁰ a las características específicas (geometría y espectros) del equipo de Hologic. La D_G asociada a la imagen 2D en proyección CC se calcula de acuerdo con la expresión:

$$D_G = K_{RC} \cdot D_{GN} \quad (3)$$

donde K_{RC} es el ESAK medido en la intersección del rayo central del haz con el detector y $D_G N$ es el factor de conversión D_G normalizada que depende de la glandularidad y espesor de la mama y del espectro de rayos X. Los valores de $D_G N$ (mGy/mGy) están tabulados para espesores de mama entre 2 y 8 cm en proyección CC y distintos valores de la glandularidad.²⁷ La D_G asociada al examen de tomosíntesis se estima según la ecuación:

$$D_{GT} = K_{RCT} \cdot D_G N \quad (4)$$

donde K_{RCT} es el ESAK total debido a todas las proyecciones medido en la proyección 0° del barrido en el mismo punto de referencia definido en 2D. $D_G N$ (mGy/mGy) es el factor de conversión D_G normalizada tabulada para espesores de mama entre 2 y 8 cm en proyección CC y distintos valores de la glandularidad. Este factor de conversión equivale al factor $RGD(\alpha)$ definido en trabajos previos de Sechopoulos y col.²⁰ para $\alpha = 0^\circ$ y su valor ha sido calculado por métodos de MC para las características específicas (geometría y espectros) del equipo de Hologic.

Medida de los rendimientos y de la capa hemirreductora

El ESAK se ha calculado a partir de los rendimientos (mGy/mAs) del tubo de rayos X para las distintas combinaciones ánodo/filtro y kVp utilizados en la adquisición de las imágenes. Para ello se utilizó una cámara de ionización Radcal (Model 20x6-6M, Radcal Corp., Monrovia, Ca) y electrómetro Radcal (Model 2026C) con corrección automática por presión y temperatura. La incertidumbre y precisión del dosímetro son del 5% y 3% respectivamente. La capa hemirreductora (CHR) se midió siguiendo el método de haz estrecho y utilizando un conjunto de filtros de aluminio de 0.1 mm de grosor (7 ud) y de 0.2 mm de grosor (1 ud). Tanto el espesor de los filtros como su composición fueron comprobados para garantizar su pureza (99.9%) y homogeneidad. Ambos parámetros se midieron durante la realización de los controles de calidad anuales. Para obtener los valores correspondientes a los kVp utilizados clínicamente, los valores medidos de los rendimientos y la CHR se ajustaron respectivamente a una recta ($R^2 = 0.999$) y a un polinomio de 2° grado ($R^2 = 0.997$).³¹

El valor del ESAK utilizado para estimar la D_G con los métodos 1 y 2 ha sido el calculado a partir de los rendimientos medidos con la cámara colocada centrada lateralmente y a 6 cm de la pared del tórax (Protocolo Español de Control de Calidad en Radiodiagnóstico).¹⁹ Esto supone subestimar aproximadamente en 1% los valores de D_G obtenidos con el método 2 debido a la diferencia en la posición de medida (rayo central) asumida en los cálculos de MC.

Determinación de la glandularidad de la mama

La glandularidad de la mama varía mucho entre mujeres y a lo largo de la vida y es un parámetro difícil de estimar. La aproximación seguida en este estudio se basa en la publicación de Dance y col.²⁴ que establece el valor de la glandularidad (proporción de tejido glandular por peso) en función de la edad y del espesor de mama comprimida. Siguiendo esta aproximación se agruparon las mujeres en dos categorías: 40-49 años y 50-64 años. En cada categoría se ha calculado la glandularidad para todos los espesores de mama de la muestra a partir de los ajustes polinómicos obtenidos en la referencia 24. Las pacientes con edades fuera de estos intervalos fueron incluidas en el grupo correspondiente. Esta aproximación se basa en los ajustes polinómicos propuestos en el estudio de Beckett y col.³² que relacionan la glandularidad con el espesor para varios grupos de edad. En el trabajo referenciado, las pacientes con edades superiores a 64 años están incluidas en el grupo de 60-88 años y tienen una glandularidad que en promedio es un 23% inferior a la estimada por Dance para el grupo de 50-64 años considerando el intervalo de espesores de las pacientes mayores de nuestra muestra (45-65 mm). De acuerdo con esto, la D_G estimada en este trabajo para esas pacientes (27) estaría sobreestimada en un 2.3%. Un resultado similar se obtiene a partir de los datos del trabajo de Yaffe y col.³³ en el que se propone una relación lineal entre la glandularidad volumétrica y la edad. A partir de esa relación se estima que los valores de D_G para las pacientes mayores de 64 años estarían sobreestimados en 3.5% como máximo. Considerando esta relación lineal,³³ las mujeres más jóvenes (2) tendrían una glandularidad un 11% superior a la del grupo joven. Por tanto su inclusión en este grupo supone una subestimación de la D_G en 2% considerando un espesor de 55 mm. Las incertidumbres en los valores de D_G de estas pacientes son inferiores a las asociadas con la determinación de la glandularidad de la mama estimadas en un 10.3% en el trabajo de Yaffe y col.³³ y entre 4% y 8% en el de Beckett y col.³²

Incertidumbres de los cálculos de los valores de dosis

Los factores que contribuyen a la incertidumbre de los valores de D_G son los debidos a: i) la exactitud y precisión del dosímetro utilizado (5% y 3%); ii) la exactitud en la medida del espesor de mama (± 1 mm); iii) la incertidumbre del cálculo de los factores c y g (método 1) debida a errores en la determinación de la CHR (10% para ± 0.05 mm Al);³⁴ iv) la incertidumbre derivada de los cálculos de MC (3%-5%). Finalmente, la variable que más contribuye a la incertidumbre de

esta magnitud es la falta de información sobre el porcentaje real de tejido glandular presente en la mama de cada paciente. Considerando todos estos factores la incertidumbre en D_G puede llegar a ser de hasta un 30%.³⁴

Análisis estadístico de resultados

Los parámetros estadísticos de las distribuciones de valores de los distintos parámetros analizados se han estimado utilizando el paquete Statgraphics Centurion XVI (Statpoint Technologies, Inc, EEUU). Se aplicó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney (Wilcoxon) de comparación de medianas (con un nivel de significación p del 5%) incluida en el paquete mencionado para estudiar si las diferencias entre muestras tienen significación estadística. Las pruebas de contraste de normalidad (contraste de asimetría y curtosis y gráfico cuantil-cuantil con un nivel de significación p del 5%) se han hecho con el programa Epidat 4.1.³⁵

Resultados

Población y parámetros de exposición

En la fig. 2 se muestra la distribución de pacientes por intervalos de edad junto con el espesor de mama promedio para cada intervalo. El rango de edades de las pacientes fue de 33 a 88 años con un promedio de 55 años y una mediana de 54 años. El rango de espesores de mama fue de 19 a 90 mm con un promedio de 55.6 mm y una mediana de 57.0 mm.

El porcentaje de pacientes en el grupo de edad de 50-64 años fue de 45.6%. Por encima de los 64 años

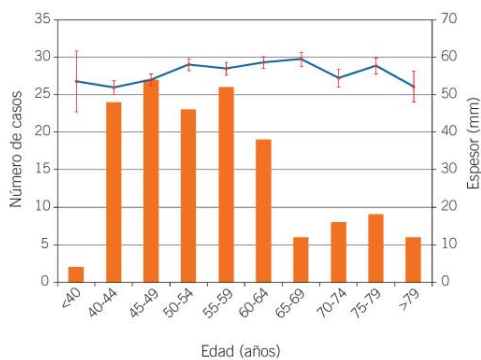


Fig. 2. Ordenada izquierda: histograma de edad. Ordenada derecha: espesor promedio de mama (mm) para cada intervalo de edad. Las barras de error corresponden a ± 1 desviación estándar de la media.

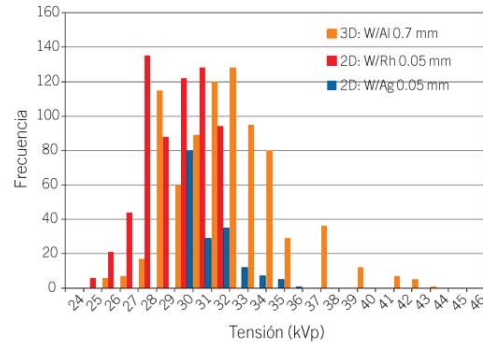


Fig. 3. Histograma de tensiones en 2D y 3D para cada combinación ánodo/filtro.

hubo un 18.8% del total. En el grupo de las más jóvenes (40-49 años) se encontraban un 34.2%.

Con respecto a las técnicas radiográficas utilizadas en la modalidad 2D, la combinación W/Ag se seleccionó en el 13% de las veces y en el 87% restante se seleccionó W/Rh. Las tensiones empleadas mayoritariamente en esta modalidad (88%) están entre 28 kVp y 32 kVp (véase la fig. 3) y el rango se extiende desde 25 kVp a 36 kVp.

En la modalidad 3D las tensiones más habituales (89%) están entre 29 kVp y 35 kVp (véase la fig. 3) y el rango se extiende desde 26 kVp a 44 kVp. En la fig. 4 puede observarse que, en la modalidad 3D, los mAs seleccionados de forma automática por el equipo dependen del espesor de mama aumentando de forma lineal dentro del intervalo de 5 mm de espesor

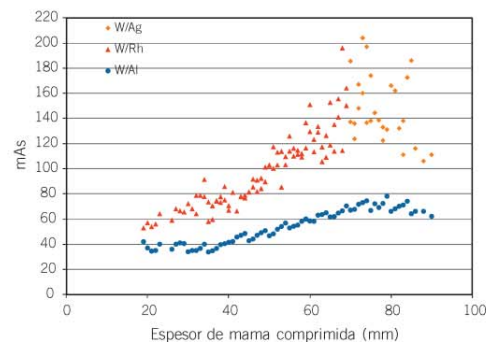


Fig. 4. Valores de carga de tubo (mAs) por espesor de mama comprimida en 2D (W/Rh ó W/Ag) y 3D (W/AI). Los valores representados para 2D corresponden a los mAs promedio por intervalo de espesor.

Tabla 1. Estadísticos de las distribuciones de D_G (mGy) de las modalidades 2D y 3D (proyección CC) estimadas con los métodos 1 y 2 para espesores bajo compresión entre 20 y 80 mm y para una mama típica de 55 mm (50-60 mm) (ES: desviación estándar).

	2D		3D	
	Método 1 (Dance)	Método 2 (Sechopoulos)	Método 1 (Dance)	Método 2 (Sechopoulos)
Mediana	1.23	1.36	1.75	1.68
Rango intercuartil	0.71	0.87	0.95	0.97
Promedio (\pm ES)	1.35 ± 0.03	1.51 ± 0.04	1.81 ± 0.04	1.74 ± 0.04
Min-Max	0.46-3.86	0.41-4.48	0.69-4.40	0.57-4.79
Mama 50-60 mm Mediana (Promedio \pm ES)	1.26 (1.39 ± 0.04)	1.42 (1.55 ± 0.05)	1.71 (1.83 ± 0.06)	1.66 (1.78 ± 0.06)

para el cual los kVp se mantienen constantes. En la modalidad 2D se observa una mayor fluctuación de los mAs seleccionados por el equipo dentro del intervalo de constancia de los kVp. Esta diferencia entre ambas modalidades se justifica por la mayor penetrabilidad del haz utilizado en la modalidad 3D.

Valores de dosis a pacientes

Comparación de los valores de dosis obtenidos con los métodos 1 y 2

Los valores de D_G estimados con los dos métodos para las modalidades 2D y 3D se han comparado en el intervalo de espesores de mama comprendido entre 20 y 80 mm. El resultado de esta comparación muestra que para la modalidad 2D existen diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.018$). Los valores de D_G estimados con el método 2 son aproximadamente

un 10% mayores que los estimados con el método 1 (véase la tabla 1) como puede también apreciarse en la fig. 5(a) en la que se comparan gráficamente los valores promedio de dosis por intervalos de espesor.

Para la modalidad 3D, las diferencias no son estadísticamente significativas ($p = 0.22$ (>0.05)). Los valores de D_G estimados con ambos métodos son muy similares como puede deducirse a partir de los valores de la mediana y del rango intercuartílico (véase la tabla 1) y apreciarse en los resultados mostrados en la fig. 5b.

En lo que sigue, se utilizarán los resultados obtenidos con el método 1 por ser el que se propone en el Protocolo Español¹⁹ para estimar las dosis glandulares.

Valores de dosis por modalidad

Los valores de D_G para el modo COMBO se han obtenido sumando para cada paciente y proyección las D_G correspondientes a la imagen 2D y al barrido 3D. Las

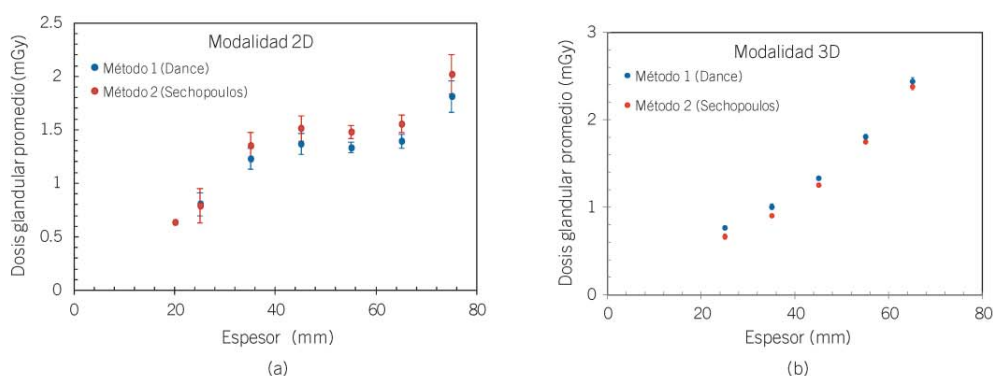


Fig. 5. Valores de D_G (mGy) para la proyección CC calculados con los métodos 1 y 2 para mamas con espesor entre 20 y 80 mm: (a) 2D; (b) 3D. (Valores de dosis promediados por intervalos de espesor de 10 mm).

Tabla 2. Estadísticos de las distribuciones de valores de D_G (mGy) por modalidades obtenidos con el método 1 para la proyección CC (*ES: desviación estándar).

Modo	N° casos	Mediana	Rango intercuartil	Cuartil Inf.-Cuartil Sup.	Media \pm ES*	Mín-Máx.
2D	294	1.23	0.72	0.93-1.65	1.36 ± 0.03	0.46-3.86
3D	294	1.77	0.98	1.27-2.25	1.83 ± 0.04	0.69-4.39
COMBO	294	2.98	1.72	2.28-4.00	3.20 ± 0.07	1.23-6.54

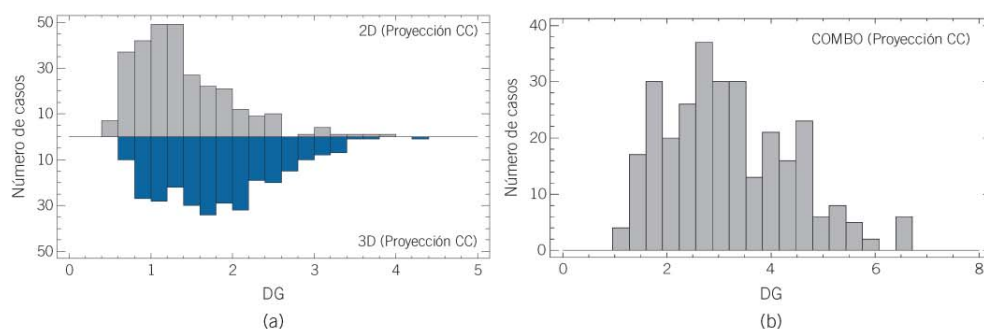
Tabla 3. Valores de D_G (mGy) por imagen (2D), por barrido (3D) y por proyección (COMBO) para la proyección CC por intervalos de espesor (mm). Valores aceptables por imagen 2D y por examen convencional 2D de dos proyecciones. (ES: desviación estándar).

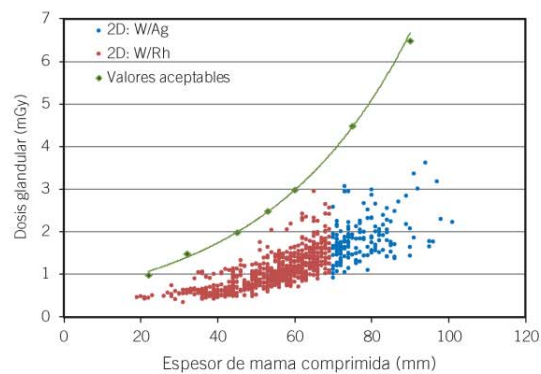
Espesor (mm)	2D		TOMOSÍNTESIS		COMBO		VALORES ACEPTABLES	
	Mediana	Media \pm (ES)	Mediana	Media \pm (ES)	Mediana	Media \pm (ES)	Por imagen	Por examen (2 proy.)
>30 - \leq 40	0.8	0.79 ± 0.03	0.98	1.3 ± 0.1	1.74	1.80 ± 0.05	<1.5	<3.0
>40 - \leq 50	1.03	1.02 ± 0.02	1.34	1.7 ± 0.1	2.36	2.35 ± 0.05	<2.0	<4.0
>50 - \leq 60	1.26	1.39 ± 0.04	1.71	1.83 ± 0.06	2.98	3.20 ± 0.06	<2.5	<5.0
>60 - \leq 70	1.63	1.76 ± 0.06	2.13	2.11 ± 0.06	4.15	4.20 ± 0.09	<3.0	<6.0
>70 - \leq 80	1.85	2.1 ± 0.2	2.68	2.51 ± 0.09	4.74	5.1 ± 0.2	<4.5	<9.0
>80 - \leq 90	2.0	2.1 ± 0.1	3.2	3.0 ± 0.3	5.6	5.7 ± 0.3	<6.5	<13.0

distribuciones de valores de D_G de las tres modalidades no siguen una distribución normal (véase la fig. 6) de acuerdo con los resultados de las pruebas de contraste aplicadas (2D y 3D: $p = 0$; COMBO: $p = 0.01$). En consecuencia, los descriptores de las distribuciones elegidos han sido la mediana, los cuartiles y los rangos intercuartílicos (véanse las tablas 1 y 2). También se han incluido los valores medios observándose que estos

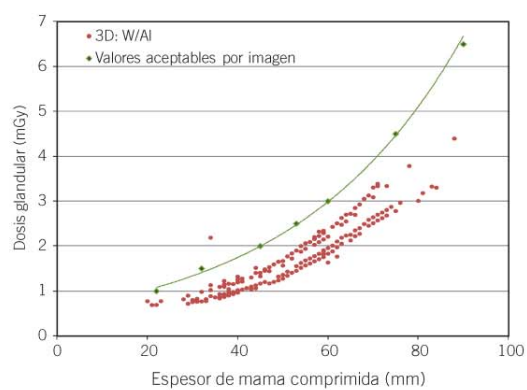
superan a las medianas sobre todo en el caso 2D debido al sesgo positivo de las distribuciones.

La mediana (media) de la distribución de valores de D_G impartidos en el barrido 3D es un 44% (35%) superior al valor asociado a la modalidad 2D. En el modo COMBO, la mediana (media) es un 142% (135%) superior al asociado a la modalidad 2D y un 68% (75%) con respecto a la modalidad 3D (véase la tabla 2).

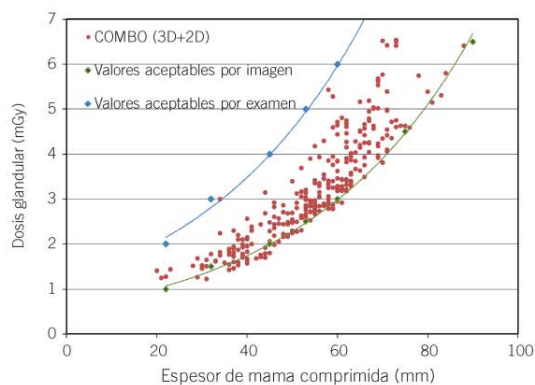
**Fig. 6.** Histograma de valores de D_G (mGy) estimados con el método 1 para la proyección CC: (a) imagen 2D y 3D; (b) COMBO (2D+3D).



(a)



(b)



(c)

Fig. 7. Distribución de valores de D_G (mGy) por espesor estimados para las muestras: (a) 2D (dosis por imagen), en azul W/Ag y en rojo W/Rh; (b) 3D (dosis por barrido); (c) COMBO (dosis por proyección). Las líneas continuas representan los valores aceptables por imagen (verde) y por examen de dos proyecciones (azul) incluidos en el PECCR.¹⁹

Tabla 4. Estadísticos de las distribuciones de D_G (mGy) para las proyecciones CC y MLO estimados con el método 1 correspondientes a los exámenes 2D, 3D y COMBO para mamas con espesor entre 20 y 110 mm (*: Los valores corresponden a las medianas).

	Espesor (mm)		2D		TOMOSÍNTESIS		COMBO	
Proyección	CC	MLO	CC	MLO	CC	MLO	CC	MLO
Promedio \pm ES	54.2 \pm 0.7	57.0 \pm 0.8	1.36 \pm 0.03	1.46 \pm 0.04	1.83 \pm 0.04	1.98 \pm 0.04	3.20 \pm 0.07	3.44 \pm 0.08
Mediana	55.5	58.0	1.23	1.35	1.77	1.95	2.98	3.33
Rango interc.	18	17	0.71	0.80	0.98	1.07	1.72	1.90
5 cm-6 cm*	—	—	1.25	1.30	1.78	1.78	2.98	3.17

Estos porcentajes dependen del intervalo de espesores considerado (véase la tabla 3). Para los espesores más frecuentes (50 mm-60 mm), la mediana de la D_G impartida en un barrido de tomosíntesis es un 36% superior a la impartida en una adquisición 2D. La dosis en el modo COMBO es 2.4 veces mayor que el valor de D_G de la adquisición 2D y 1.74 veces mayor que el valor asociado al barrido 3D.

Comparación con los valores de referencia propuestos en el PECCR¹⁹

Los valores de D_G (medianas y promedios) para las modalidades 2D y 3D por intervalos de espesor de mama de 10 mm no superan los valores aceptables incluidos en el PECCR¹⁹ (véase la tabla 3). Este mismo resultado puede apreciarse en las fig. 7(a) y 7(b) en las que se muestran las distribuciones de dosis en función del espesor de mama comprimida. Los valores

correspondientes a la modalidad COMBO son también inferiores a los valores aceptables para un examen 2D de mama de dos proyecciones realizado con el mismo sistema y su distribución se encuentra entre los valores aceptables por imagen y los valores aceptables por examen (véase la fig. 7c).

Comparación de valores de dosis por proyección

Las distribuciones de valores de D_G para las proyecciones CC y MLO presentan diferencias estadísticamente significativas en las tres modalidades ($p \leq 0.03$) siendo la mediana de las distribuciones correspondientes a la proyección MLO (véase la tabla 4) superiores en aproximadamente un 10% en todos los casos (7.5% para las medias). Este resultado coincide con lo encontrado en otros trabajos³⁶ y se debe al mayor espesor de mama (5% en promedio) en la proyección MLO. Estas diferencias superan el error sistemático introducido

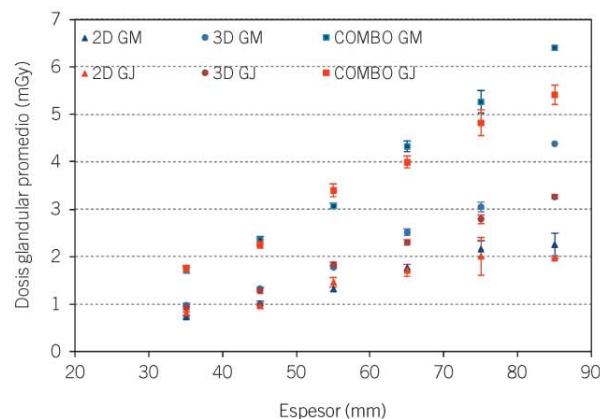


Fig. 8. Valores de dosis glandular promedio (mGy) para la proyección CC por intervalos de espesor de mama comprimida (10 mm) para las modalidades 2D, 3D y COMBO para los dos grupos de edad. Grupo Joven (GJ): símbolos rojos; Grupo Mayor (GM): símbolos azules.

por el sistema en la medida del espesor. Las pequeñas diferencias observadas en D_G cuando se selecciona el intervalo de espesores más frecuentes (5 cm–6 cm) se deben esencialmente a una proporción distinta de mujeres jóvenes y mayores que, de acuerdo con la aproximación seguida en este trabajo, presentan porcentajes de tejido glandular diferentes.

Comparación de los valores de dosis glandular por grupos de edad

El análisis comparativo de los valores de D_G obtenidos para los dos grupos de edad mostró que no existían diferencias significativas en ninguna de las modalidades de imagen ($p = 0.2$ y 0.7 para 2D y 3D respectivamente). En la fig. 8 puede observarse que los valores de dosis del grupo de menor edad son ligeramente superiores en todos los casos (11% para 2D y COMBO y 3% para 3D) en el intervalo de espesores comprendido entre 50 y 60 mm.

Discusión y conclusiones

En este estudio se ha obtenido que los valores de dosis estimados para el barrido 3D con los métodos de cálculo propuestos por Dance y Sechopoulos (métodos 1 y 2) no presentan diferencias estadísticamente significativas. Este resultado es coincidente con el encontrado por Dance y col.¹⁸ En el caso del examen 2D, las diferencias son estadísticamente significativas siendo superiores los valores calculados con el método 2. Este resultado se justifica por las distintas metodologías de cálculo de los factores de conversión seguidas en cada método (Monte Carlo, geometría, espectros, etc.) ya que las dosis se han computado partiendo del mismo valor del kerma y de los mismos porcentajes de glandularidad para cada mama.

Según los resultados obtenidos, la mediana de los valores de D_G en 3D supera en un 44% al valor correspondiente para 2D. Si consideramos los valores estimados con el método 2, este porcentaje se reduce a prácticamente la mitad (24%) debido a la superioridad de los valores de D_G estimados con el método 2 para la modalidad 2D. Los valores de dosis obtenidos para equipos de un mismo modelo dependen en gran medida de la calibración del control automático de exposición. Por ejemplo, en el artículo de Dance et al.¹⁸ en el que se usa un sistema de tomosíntesis análogo al de este estudio, la D_G de la modalidad 2D es en promedio un 34% superior a la de este trabajo. Esto reduce el incremento de la D_G del barrido 3D a un 20% respecto a la modalidad 2D. Hay que tener en cuenta que en ambos casos se ha utilizado el mismo método tanto en el cálculo de la dosis (método 1) como para asignar los valores de glandularidad a las mamas

individuales. En el trabajo de Feng y col.,²⁷ en el que se basan las estimaciones hechas en este trabajo con el método 2, los incrementos de dosis de la modalidad 3D están entre un 8%, para mamas de 50 mm y 50% de glandularidad, y un 83%, para mamas de 60 mm y 14.3% de glandularidad. Estos valores son consistentes con la estimación del 18% obtenida para estas mamas con el método 2 teniendo en cuenta que en nuestro caso la glandularidad promedio para las mamas con espesores entre 50 mm y 60 mm es del 30%.

La dosis total impartida a una mama promedio (50–60 mm, 30% glandularidad) en un examen de tomosíntesis de acuerdo con el protocolo de examen de la instalación (dos adquisiciones en el modo COMBO, una por proyección) es 6.0 mGy (método 1). La sustitución del examen 2D por el de tomosíntesis implicaría multiplicar por un factor 2.4 las dosis del examen 2D de dos proyecciones por mama (4.8 en caso de que el protocolo seguido en el examen convencional sea de una proyección por mama). Este incremento de las dosis se reduce cuando se considera el número no despreciable de mamografías localizadas y/o de proyecciones adicionales que se realizan cuando no se dispone de la modalidad de tomosíntesis en una unidad de mama dedicada al diagnóstico. La importancia del incremento de dosis del examen de tomosíntesis debe ser sopesado frente a su sensibilidad en la detección de las patologías de la mama. Los trabajos clínicos realizados hasta la fecha en los que se compara la tomosíntesis con la mamografía 2D o se analiza la sensibilidad de la tomosíntesis en la detección de lesiones asociadas con el cáncer de mama muestran mejoras importantes sobre todo para la detección de masas y asimetrías. En estos estudios se ha encontrado también una reducción importante de falsos positivos y de falsos negativos.^{3,4} Es importante destacar el valor de estos resultados por haber sido obtenidos con cohortes muy numerosas de pacientes.

Una alternativa que permite reducir los riesgos asociados con la modalidad COMBO es la utilización de una imagen sintetizada generada a partir de la información contenida en los planos reconstruidos. Esta imagen sustituye a la adquisición 2D, lo que supone una reducción de la dosis del 41% (método 1). El valor de la dosis glandular impartida a una mama típica (50 mm–60 mm) se reduciría a 3.4 mGy considerando dos proyecciones y un barrido por proyección.

Bibliografía

1. Njor S, Nyström L, Moss S, Paci E, Broeders M, Segnan N et al. Euroscreen Working Group. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *J Med Screen* 2012;19:33–41.
2. Smith RA, Duffy SW, Tabár L. Breast cancer screening: the evolving evidence. *Oncology (Williston Park)*. 2012;26:471–5, 479–81, 485–6.

3. Kopans DB. Digital breast tomosynthesis: a better mammogram. *Radiology* 2013;267:968-9.
4. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology* 2013;267:47-56.
5. Andersson I, Ikeda DM, Zackrisson S, Ruschin M, Svahn T, Timberg P et al. Breast tomosynthesis and digital mammography: a comparison of breast cancer visibility and BI-RADS® classification in a population of cancers with subtle mammographic findings. *Eur Radiol* 2008;18:2817-25.
6. Gur D, Abrams GS, Chough DM, Ganott MA, Hakim CM, Perrin RL et al. Digital breast tomosynthesis: observer performance study. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:586-91.
7. Gennaro G, Toledano A, di Maggio C, Baldan E, Bezzon E, La Grassa M et al. Digital breast tomosynthesis versus digital mammography: a clinical performance study. *Eur Radiol* 2010;20:1545-53.
8. Dobbins J, Godfrey D. Digital x-ray tomosynthesis: current state of the art and clinical potential. *Phys Med Biol* 2003;48:R65-106.
9. Sechopoulos I. A review of breast tomosynthesis. Part I. The image acquisition process. *Med Phys* 2013;40:014301-1-014301-12.
10. Park JM, Franken EA, Garg M, Fajardo LL, Niklason L T. Breast Tomosynthesis: Present Considerations and Future Applications. *RadioGraphics* 2007;27:S231-S240.
11. Spangler ML, Zuley ML, Sumkin JH, Ganott MA, Chough DM, Shah R et al. Detection and classification of calcification on digital breast tomosynthesis and 2D digital mammography: A comparison. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:320-4.
12. Chakrabarti K, Ochs R, Pennello G, Samuelson F. FDA executive summary: Meeting of the radiological devices advisory panel. Gaithersburg, MD: Food and Drug Administration; 2010. FR Doc No: 2010-18416.
13. Garayoa Roca J, Castillo García M, Valverde Morán J, Chevalier M. Breast tomosynthesis: dose saving and image quality of the synthesized image. *European Congress of Radiology* 2014. (http://posterimg.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&pi=121450).
14. Garayoa J, Hernández-Girón I, Castillo M, Valverde J, Chevalier M. Digital breast tomosynthesis: Image quality and dose saving of the synthesized image. En: Eds. Fujita H., Hara T., Muramatsu, C. editors. *IWDM2014 Lecture Notes in Computer Science (LNCS)*; 2014;8539:150-7.
15. Zuley ML, Guo B, Catullo VJ, Chough DM, Kelly AE, Lu AH et al. Comparison of two-dimensional synthesized mammograms versus original digital mammograms alone and in combination with tomosynthesis images. *Radiology* 2014 Jun;271:664-71.
16. Skaane P, Bandos AI, Eben EB, Jebens IN, Krager M, Haakenaasen U et al. Two view digital breast tomosynthesis screening with synthetically reconstructed projection images: comparison with digital breast tomosynthesis with full-field digital mammographic images. *Radiology* 2014 Jun;271:655-63.
17. Food and Drug Administration. P080003/S001 Hologic Selenia Dimensions C-View Software Module FDA Panel Pack. Sponsor Executive Summary. 2013.
18. Dance DR, Young KC, van Engen RE. Estimation of mean glandular dose for breast tomosynthesis: factors for use with the UK, European and IAEA breast dosimetry protocols. *Phys Med Biol* 2011;56:453-71.
19. Protocolo Español de Control de Calidad en Radiodiagnóstico. Revisión 2011. SEFM-SEPR-SERAM. Senda Editorial, S.A. 2012. ISBN 13:978-84-87078-07-9.
20. Sechopoulos I, D'Orsi CJ. Glandular radiation dose in tomosynthesis of the breast using tungsten targets. *J Appl Clin Med Phys* 2008;9:2887.
21. Sechopoulos I, Sabol JM, Berglund J, Bolch WE, Brateman L, Christodoulou E et al. Radiation dosimetry in digital breast tomosynthesis: report of AAPM Tomosynthesis Subcommittee Task Group 223. *Med Phys* 2014;41:091501.
22. ICRU-International Commission on Radiation Units and Measurements, 2009. Mammography-Assessment of Image Quality. Report 82, Bethesda.
23. Dance DR. Monte Carlo calculation of conversion factors for the estimation of mean glandular breast dose. *Phys Med Biol* 1990;35:1211-9.
24. Dance DR, Skinner CL, Young KC, Beckett JR, Kotre CJ. Additional factors for the estimation of mean glandular breast dose using the UK mammography dosimetry protocol. *Phys Med Biol* 2000;45:3225-40.
25. Dance DR, Young KC, van Engen RE. Further factors for the estimation of mean glandular dose using the United Kingdom, European and IAEA dosimetry protocols. *Phys Med Biol* 2009;54:4361-72.
26. Sechopoulos I, Suryanarayanan S, Vedantham S, D'Orsi C, Karellas A. Computation of the glandular radiation dose in digital tomosynthesis of the breast. *Med Phys* 2007;34:221-32.
27. Feng SS, Sechopoulos I. Clinical digital breast tomosynthesis system: dosimetric characterization. *Radiology* 2012; 263:35-42.
28. CEC (Commission of the European Communities). 2006. Directrices europeas para la garantía de calidad del cribado y diagnóstico del cáncer de mama. Cuarta edición (Luxembourg: CEC).
29. American College of Radiology. 1999. Mammography Quality Control Manual, American College of Radiology, Reston, VA.
30. Boone JM. Normalized glandular dose (DgN) coefficients for arbitrary x-ray spectra in mammography: Computer-fit values of Monte Carlo derived data. *Med Phys* 2002;29:869-75.
31. Robson KJ. A parametric method for determining mammographic X-ray tube output and half value layer. *Br J Radiol* 2001;74:335-40.
32. Beckett JR, Kotre CJ. Dosimetric implications of age related glandular changes in screening mammography. *Phys Med Biol* 2000;45:801-13.
33. Yaffe MJ, Boone JM, Packard N, Alonzo-Proulx O, Huang SY, Peressotti CL et al. The myth of the 50-50 breast. *Med Phys* 2009;36:5437-43.
34. Zoetelief J, Fitzgerald M, Leitz W, Säbel M. 1996. European Protocol on dosimetry in mammography. EUR 16263. European Commission (Luxembourg: CEC).
35. http://www.sergas.es/MostrarContidos_N3_T01.aspx?IdPaxina=62713
36. Chevalier M, Morán P, Ten JI, Fernández Soto JM, Cepeda T, Vañó E. Patient dose in digital mammography. *Med Phys* 2004;31:2471-9.

37. Dance DR, Strudley CJ, Young KC, Oduko JM, Whelehan PJ, Mungutroy EHL. Comparison of Breast Doses for Digital Tomosynthesis Estimated from Patient Exposures and Using PMMA Breast Phantoms. En: Maidment ADA, Bakic PR and Gavenonis S (Eds.). IWD 2012, LNCS 7361, pp. 316-321, 2012. (Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012).

2. Calidad de imagen y ahorro de dosis con la imagen sintetizada

Castillo M, Garayoa J, Estrada C, Tejerina A, Benitez O, Alcazar A, Valverde J, Chevalier M. Tomosíntesis de mama: mamografía sintetizada versus mamografía digital. Impacto en la dosis. Revista de Senología y Patología Mamaria 2015, 28(1), 3-10.

Abstract

Objective: To compare the detectability and visibility of lesions in synthesized and digital mammography. To estimate the dose saving due to the use of synthesized images in tomosynthesis examinations. **Patients and methods:** Seven observers scored the detectability and visibility of objects simulating microcalcifications in digital and synthesized images of a phantom. Four observers retrospectively assessed the images from a sample of 20 patients with histologically confirmed lesions. Mean glandular dose values were retrospectively estimated in a sample of 50 patients. **Results:** The detectability and visibility of microcalcifications in the structural background of phantom images were 50% and 100% higher, respectively, for synthesized images. The visibility of the findings in the clinical images was similar for both types of images, except for distortions, which were better visualized on synthesized images ($p = 10^{-5}$). Sixteen percent of malignant findings were not detected in digital images and 7% were undetected in synthesized images. The mean glandular dose per breast for a two-view examination (average breast) was 3.2 mGy (digital mammography), 4.1 mGy (tomosynthesis) and 7.3 mGy (digital mammography + tomosynthesis). **Conclusions:** The detectability and visibility of synthesized images was comparable to that of digital mammography. Replacing digital mammography with synthesized imaging would result in a dose saving of 44% (average breast).

Rev Senol Patol Mamar. 2015;28(1):3-10



Revista de Senología y Patología Mamaria

www.elsevier.es/senologia



ORIGINAL

Tomosíntesis de mama: mamografía sintetizada versus mamografía digital. Impacto en la dosis



María Castillo^a, Julia Garayoa^b, Carmen Estrada^c, Alejandro Tejerina^c,
Olivia Benítez^c, Andrés Alcazar^c, Julio Valverde^b y Margarita Chevalier^{a,*}

^a Departamento de Radiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^b Servicio de Protección Radiológica, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^c Unidad de Mama, Servicio de Radiodiagnóstico, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

Recibido el 15 de abril de 2014; aceptado el 9 de septiembre de 2014

Disponible en Internet el 17 de diciembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Tomosíntesis de
mama;
Imagen sintetizada;
Calidad de imagen
clínica;
Calidad de imagen
técnica;
Dosis glandular

Resumen

Objetivo: Comparar la detectabilidad y la visibilidad de las lesiones en la imagen sintetizada y en la mamografía digital. Estimar el ahorro de dosis que supondría utilizar la imagen sintetizada en los exámenes de tomosíntesis.

Pacientes y métodos: Siete observadores evaluaron la detectabilidad y la visibilidad de objetos similares a microcalcificaciones sobre las imágenes sintetizadas y mamografías digitales de un maniquí. Cuatro observadores evaluaron retrospectivamente las imágenes de 20 pacientes con lesiones histológicamente corroboradas. Se estimaron retrospectivamente los valores de dosis glandular promedio en una muestra de 50 pacientes.

Resultados: La detectabilidad y la visibilidad de las microcalcificaciones sobre el fondo estructural de las imágenes del maniquí fue del 50 y del 100%, respectivamente, superior en la imagen sintetizada. La visibilidad de los hallazgos en las imágenes clínicas fue similar en ambos tipos de imagen, exceptuando las distorsiones, mejor visualizadas en la imagen sintetizada ($p = 10^{-5}$). Un 16% de hallazgos malignos no se detectaron en las imágenes de mamografía digital y un 7% en las imágenes sintetizadas. La dosis glandular promedio por mama para un examen de 2 proyecciones (mama promedio) fue de 3,2 mGy (mamografía digital), 4,1 mGy (tomosíntesis) y 7,3 mGy (mamografía digital + tomosíntesis).

Conclusiones: La detectabilidad y la visibilidad de la imagen sintetizada es equiparable a la mamografía digital. La sustitución de la mamografía digital por la imagen sintetizada supondría un ahorro de dosis del 44% (mama promedio).

© 2014 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: chevalie@ucm.es (M. Chevalier).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.senol.2014.09.001>

0214-1582/© 2014 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

3. Comparación entre la mamografía convencional y la sintetizada

Garayoa J, Hernández-Girón I, Castillo M, Valverde J, Chevalier M.

DIGITAL BREAST TOMOSYNTHESIS: IMAGE QUALITY AND DOSE SAVING OF THE SYNTHESIZED IMAGE

En: Eds. Fujita H., Hara T., Muramatsu, C. editors. IWDM 2014 Lecture Notes in Computer Science (LNCS); 2014; 8539:150-7. DOI: 10.1007/978-3-319-07887-8_22

Abstract

In this paper, the impact on image quality and dose reduction related to the use of a synthesized 2D image in digital breast tomosynthesis examinations is analyzed. 2D and 3D images of the TORMAM phantom were acquired at clinical conditions. Synthesized 2D images (C-View) were also obtained. Seven observers scored the detectability and visibility of microcalcification (MC) clusters in both types of images. Low contrast objects were studied measuring contrast-to-noise ratio (CNR) and applying a non-prewhitening matched filter (NPW) model observer. Glandular doses were estimated from a sample of 50 patients. The detectability and visibility of the microcalcification clusters were higher in C-View than in 2D images (50% and 100%, respectively). CNR values were higher for C-View for all contrasts. The NPW got slightly higher detectability values for the lowest contrast details in C-View. We have estimated a dose reduction of 43% by replacing the conventional 2D by the C-View image.

.

Digital Breast Tomosynthesis: Image Quality and Dose Saving of the Synthesized Image

Julia Garayoa¹, Irene Hernandez-Giron^{2,3}, Maria Castillo³, Julio Valverde¹,
and Margarita Chevalier³

¹ Servicio de Protección Radiológica, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, 28040 Madrid, Spain

garayoa.julia@gmail.com, JValverde@fjd.es

² Unitat de Física Mèdica, Universitat Rovira i Virgili, 43201 Reus, Spain
irene.debroglie@gmail.com

³ Unidad de Física Médica, Departamento de Radiología, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain
mcastillogar@gmail.com, chevalier@ucm.es

Abstract. In this paper, the impact on image quality and dose reduction related to the use of a synthesized 2D image in digital breast tomosynthesis examinations is analyzed. 2D and 3D images of the TORMAM phantom were acquired at clinical conditions. Synthesized 2D images (C-View) were also obtained. Seven observers scored the detectability and visibility of microcalcification (MC) clusters in both types of images. Low contrast objects were studied measuring contrast-to-noise ratio (CNR) and applying a non-prewhitening matched filter (NPW) model observer. Glandular doses were estimated from a sample of 50 patients. The detectability and visibility of the microcalcification clusters were higher in C-View than in 2D images (50% and 100%, respectively). CNR values were higher for C-View for all contrasts. The NPW got slightly higher detectability values for the lowest contrast details in C-View. We have estimated a dose reduction of 43% by replacing the conventional 2D by the C-View image.

Keywords: Digital breast tomosynthesis, synthetic 2D breast image, glandular dose, image quality, model observer.

1 Introduction

Digital breast tomosynthesis (DBT) is a radiographic technique based on the acquisition of a series of 2D low-dose projections over a limited angular range from which the whole breast volume is reconstructed in 3D slices. These 3D slices have the advantage of reducing tissue superposition which improves lesion detectability particularly in dense breasts [1].

Several clinical studies involving a large number of patients have proved the benefits of this technique especially when DBT is used in combination with digital conventional mammography (2D) [2]. The breast radiation dose involved in this practice (as it was approved by the FDA) approximately doubles the one delivered in 2D conventional mammography [3]. The main motivation to follow this protocol (2D+3D)

4. Evaluación de los aspectos técnicos de la calidad de imagen en equipos clínicos de tomosíntesis de mama.

Rodríguez-Ruiz A, Castillo M, Garayoa J, Chevalier M.

Evaluation of the technical performance of three different commercial digital breast tomosynthesis systems in the clinical environment.

Phys Med. 2016 Jun; 32(6):767-77. doi: 10.1016/j.ejmp.2016.05.001.

Abstract.

The aim of this work was to research and evaluate the performance of three different digital breast tomosynthesis (DBT) systems in the clinical environment (Siemens Mammomat Inspiration, Hologic Selenia Dimensions, and Fujifilm Amulet Innovality). The characterization included the study of the detector, the automatic exposure control, and the resolution of DBT projections and reconstructed planes. The modulation transfer function (MTF) of the DBT projections was measured with a 1mm thick steel edge, showing a strong anisotropy (30-40% lower MTF_{0.5} frequencies in the tube travel direction). The in-plane MTF_{0.5}, measured with a 25µm tungsten wire, ranges from 1.3 to 1.8lp/mm in the tube-travel direction and between 2.4 and 3.7lp/mm in the chest wall-nipple. In the latter direction, the MTF peak shift is more emphasized for large angular range systems (2.0 versus 1.0lp/mm). In-depth resolution of the planes, via the full width at half maximum (FWHM) from the point spread function of a 25µm tungsten wire, is not only influenced by angular range and yields 1.3-4.6mm among systems. The artifact spread function from 1mm diameter tungsten beads depends mainly on angular range, yielding two tendencies whether large (FWHM is 4.5mm) or small (FWHM is 10mm) angular range is used. DBT delivers per scan a mean glandular dose between 1.4 and 2.7mGy for a 45mm thick polymethyl methacrylate (PMMA) block. In conclusion, we have identified and analysed specific metrics that can be used for quality assurance of DBT systems.



Original paper

Evaluation of the technical performance of three different commercial digital breast tomosynthesis systems in the clinical environment

A. Rodríguez-Ruiz^{a,*}, M. Castillo^a, J. Garayoa^b, M. Chevalier^a^a Medical Physics Group, Radiology Department, Medical School, Complutense University of Madrid, Pza. Ramón y Cajal, s/n, 28040 Madrid, Spain^b Radiological Protection Unit, Hospital Fundación Jiménez Díaz, Avda. Reyes Católicos, 2, 28040 Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 December 2015

Received in Revised form 13 April 2016

Accepted 4 May 2016

Available online 11 May 2016

Keywords:

Digital breast tomosynthesis

Image quality

Mean glandular dose

Quality control

ABSTRACT

The aim of this work was to research and evaluate the performance of three different digital breast tomosynthesis (DBT) systems in the clinical environment (Siemens Mammomat Inspiration, Hologic Selenia Dimensions, and Fujifilm Amulet Innova). The characterization included the study of the detector, the automatic exposure control, and the resolution of DBT projections and reconstructed planes.

The modulation transfer function (MTF) of the DBT projections was measured with a 1 mm thick steel edge, showing a strong anisotropy (30–40% lower MTF_{0.5} frequencies in the tube travel direction). The in-plane MTF_{0.5}, measured with a 25 µm tungsten wire, ranges from 1.3 to 1.8 lp/mm in the tube-travel direction and between 2.4 and 3.7 lp/mm in the chest wall–nipple. In the latter direction, the MTF peak shift is more emphasized for large angular range systems (2.0 versus 1.0 lp/mm). In-depth resolution of the planes, via the full width at half maximum (FWHM) from the point spread function of a 25 µm tungsten wire, is not only influenced by angular range and yields 1.3–4.6 mm among systems. The artifact spread function from 1 mm diameter tungsten beads depends mainly on angular range, yielding two tendencies whether large (FWHM is 4.5 mm) or small (FWHM is 10 mm) angular range is used. DBT delivers per scan a mean glandular dose between 1.4 and 2.7 mGy for a 45 mm thick polymethyl methacrylate (PMMA) block.

In conclusion, we have identified and analysed specific metrics that can be used for quality assurance of DBT systems.

© 2016 Associazione Italiana di Fisica Medica. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Breast cancer is the second most common type of cancer in the world and it is the second cause of death in women in developed countries after lung cancer [1]. Early detection through breast screening programs could significantly reduce breast cancer mortality [2]. However, the two-dimensional nature of conventional mammography (FFDM) generates tissue superposition, which leads to a reduction in sensitivity (lesions can be masked by the anatomical background) and specificity (normal features in the breast can overlap and appear like a lesion of interest). Digital breast tomosynthesis (DBT) is an imaging technology extension incorporated into a FFDM system, which can overcome this limitation by generating a quasi-3D image of the breast, and hence reduce the effect of overlapping structures [3].

The technical principle of breast tomosynthesis lies in the acquisition of a limited number of low-dose X-ray projections [3], from different locations of the X-ray source along a limited angular arc (hereinafter angular range) (Fig. 1). This way, the structures at different depths into the breast are imaged at different positions depending on the tomosynthesis projection angle. The subsequent reconstruction provides slices (reconstructed planes throughout the text), usually 1 mm thick. These are parallel to the breast support table and contain the information of the structures at that depth. Due to the limited angular range and number of projections (undersampling in the z-direction), structures at other depths (out-of-focus) generate artefacts in the different reconstructed planes.

Several technical optimization studies have been carried out in order to determine the most suitable DBT parameters for image quality [4–8]. However, no optimal general configuration has been found since generally every advantage comes at a cost, which leads to a wide variety of DBT configurations observed in current commercial systems (see Table 1). The most important differences lie in the angular range (15–50°), number of projections (9–25),

* Corresponding author at: Radiology Department, Radboud University Medical Centre, Post 766, Radiology, PO Box 9101, 6500 HB Nijmegen, The Netherlands.
E-mail address: Alejandro.RodriguezRuiz@radboudumc.nl (A. Rodríguez-Ruiz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.05.001>

1120-1797/© 2016 Associazione Italiana di Fisica Medica. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

5. Evaluación de dos algoritmos automáticos para estimar la glandularidad

Castillo-García M, MD, Margarita Chevalier, PhD, Julia Garayoa, PhD, Alejandro Rodriguez-Ruiz, MD, Diego García-Pinto, PhD, Julio Valverde, MD

Automated Breast Density Computation in Digital Mammography and Digital Breast Tomosynthesis: Influence on Mean Glandular Dose and BIRADS Density Categorization

Abstract

Rationale and Objectives: The study aimed to compare the breast density estimates from two algorithms on full-field digital mammography (FFDM) and digital breast tomosynthesis (DBT) and to analyze the clinical implications. **Materials and Methods:** We selected 561 FFDM and DBT examinations from patients without breast pathologies. Two versions of a commercial software (Quantra 2D and Quantra 3D) calculated the volumetric breast density automatically in FFDM and DBT, respectively. Other parameters such as area breast density and total breast volume were evaluated. We compared the results from both algorithms using the Mann-Whitney U non-parametric test and the Spearman's rank coefficient for data correlation analysis. Mean glandular dose (MGD) was calculated following the methodology proposed by Dance et al. **Results:** Measurements with both algorithms are well correlated ($r \geq 0.77$). However, there are statistically significant differences between the medians ($P < 0.05$) of most parameters. The volumetric and area breast density median values from FFDM are, respectively, 8% and 77% higher than DBT estimations. Both algorithms classify 35% and 55% of breasts into BIRADS (Breast Imaging-Reporting and Data System) b and c categories, respectively. There are no significant differences between the MGD calculated using the breast density from each algorithm. DBT delivers higher MGD than FFDM, with a lower difference (5%) for breasts in the BIRADS d category. MGD is, on average, 6% higher than values obtained with the breast glandularity proposed by Dance et al. **Conclusions:** Breast density measurements from both algorithms lead to equivalent BIRADS classification and MGD values, hence showing no difference in clinical outcomes. The median MGD values of FFDM and DBT examinations are similar for dense breasts (BIRADS d category).

Automated Breast Density Computation in Digital Mammography and Digital Breast Tomosynthesis: Influence on Mean Glandular Dose and BIRADS Density Categorization

Maria Castillo-García, MD, Margarita Chevalier, PhD, Julia Garayoa, PhD, Alejandro Rodríguez-Ruiz, MD, Diego García-Pinto, PhD, Julio Valverde, MD

Rationale and Objectives: The study aimed to compare the breast density estimates from two algorithms on full-field digital mammography (FFDM) and digital breast tomosynthesis (DBT) and to analyze the clinical implications.

Materials and Methods: We selected 561 FFDM and DBT examinations from patients without breast pathologies. Two versions of a commercial software (Quantra 2D and Quantra 3D) calculated the volumetric breast density automatically in FFDM and DBT, respectively. Other parameters such as area breast density and total breast volume were evaluated. We compared the results from both algorithms using the Mann-Whitney *U* non-parametric test and the Spearman's rank coefficient for data correlation analysis. Mean glandular dose (MGD) was calculated following the methodology proposed by Dance et al.

Results: Measurements with both algorithms are well correlated ($r \geq 0.77$). However, there are statistically significant differences between the medians ($P < 0.05$) of most parameters. The volumetric and area breast density median values from FFDM are, respectively, 8% and 77% higher than DBT estimations. Both algorithms classify 35% and 55% of breasts into BIRADS (Breast Imaging-Reporting and Data System) *b* and *c* categories, respectively. There are no significant differences between the MGD calculated using the breast density from each algorithm. DBT delivers higher MGD than FFDM, with a lower difference (5%) for breasts in the BIRADS *d* category. MGD is, on average, 6% higher than values obtained with the breast glandularity proposed by Dance et al.

Conclusions: Breast density measurements from both algorithms lead to equivalent BIRADS classification and MGD values, hence showing no difference in clinical outcomes. The median MGD values of FFDM and DBT examinations are similar for dense breasts (BIRADS *d* category).

Key Words: Breast density; digital mammography; digital breast tomosynthesis; BIRADS categorization; mean glandular doses.

Published by Elsevier Inc. on behalf of The Association of University Radiologists.

INTRODUCTION

Millions of women undergo breast cancer screening with full-field digital mammography (FFDM) every year. The assessment of breast density has been

an important component of mammography screening reports that provides information on mammographic sensitivity and relative risk of breast cancer. Recently, legislation in several US states requires that patients be informed about breast density and the potential for decreased mammographic sensitivity and increased cancer risk (1). Lately, digital breast tomosynthesis (DBT) has been proposed as an imaging modality to overcome the limitations of the conventional mammography regarding thicker or dense breasts. The inclusion of DBT as a screening tool is currently under debate (2), and the higher dose delivered in DBT with respect to digital mammography is a matter of great concern (3–5).

The breast is one of the most radiosensitive organs, and the estimation of radiation dose delivered to breast tissue is

Acad Radiol 2017; ■■■-■■■

From the Medical Physics Group, Radiology Department, Medical School, Complutense University of Madrid, Pza. Ramón y Cajal, s/n, 28040 (M.C.-G., M.C., D.G.-P.); Radiological Protection Unit, Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain (J.G., J.V.); Radiology Department, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands (A.R.-R.). Received August 13, 2016; revised December 16, 2016; accepted January 8, 2017. Address correspondence to: M.C. e-mail: m.castillo.g@ucm.es

Published by Elsevier Inc. on behalf of The Association of University Radiologists. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2017.01.011>

4. DISCUSIÓN

En este trabajo de tesis doctoral se aborda el estudio de los sistemas de tomosíntesis digital de mama (DBT) en el ámbito clínico. Se han desarrollado varios trabajos encaminados a evaluar el riesgo/beneficio asociado a esta nueva modalidad de imagen. El análisis del riesgo ha conllevado determinar los valores de dosis impartidos a pacientes y utilizando maniquíes. El beneficio se ha analizado estudiando la calidad de imagen desde diferentes vertientes que involucran tanto imágenes clínicas como de maniquíes.

Las investigaciones de esta tesis doctoral se iniciaron en el año 2011 con la instalación de los primeros sistemas de DBT en nuestro país. Están enmarcadas en un contexto presidido por la falta de criterios válidos y objetivos sobre los valores más adecuados para los parámetros de adquisición de imagen de esta modalidad.

La aprobación de la primera patente de un sistema DBT presentada por Nicklason y col.¹⁹ (1997) precede a la comercialización del primer sistema de mamografía digital en el año 2000. Los primeros equipos de DBT comenzaron a comercializarse en el año 2010 cuando todavía eran y son objeto de debate las tecnologías digitales más adecuadas para mamografía.

Buena parte de los trabajos que se han publicado en estos años estudian prototipos de DBT asociados a los mamógrafos digitales comercializados^{40,102,103,104,105}. Las conclusiones que alcanzan sobre las configuraciones de los parámetros de adquisición de la DBT (rango angular, número de proyecciones, intervalo entre proyecciones) son en general diferentes. Esto es consecuencia en primer término de la opción elegida con respecto al rango angular (estrecho o ancho). En segundo término y, no por ello menos importantes, están los aspectos relacionados con minimizar el ruido de las proyecciones del barrido y la duración del examen. En este caso entran en juego las características del tubo de rayos X (rendimiento, calidad del haz de radiación), de los detectores de imagen y la geometría del movimiento del detector y del tubo de rayos X. Los algoritmos de reconstrucción finalmente son elegidos en base a su velocidad de computación y adaptados a las particularidades de cada sistema lo que origina también una cierta casuística.

Los estudios desarrollados al margen de los fabricantes presentan una amplia diversidad de metodologías y métricas aplicadas para medir la calidad de imagen. Los estudios teóricos se basan en simulaciones de todo el dispositivo de adquisición de imagen incluidas las imágenes resultantes tras la aplicación de los algoritmos de reconstrucción. Los trabajos experimentales se desarrollan en condiciones de laboratorio un tanto alejadas de la práctica clínica. Tanto en un caso como en otro, se adquieren imágenes de objetos que simulan mamas que difieren de unos estudios a otros (modelos de mama computacionales o maniquíes de muy diferentes características). Las estrategias seguidas para valorar la calidad de las imágenes pueden ser modelos de observador muy sofisticados o medidas mucho más simples (relación contraste-ruido). Las conclusiones de todos estos trabajos son por ello muy variadas también y en algunos casos contradictorias.

Los interrogantes abiertos sobre la DBT tratan de encontrar respuesta a través de estudios clínicos. De todos ellos tienen una relevancia especial los desarrollados en el contexto de los programas de detección precoz de cáncer de mama. El número importante de pacientes y de radiólogos y la gran variabilidad de casos y de tipos de lesión proporcionan una información de gran utilidad sobre la validez de la tomosíntesis como técnica diagnóstica. La limitación de estos estudios radica en que no suelen disponer de sistemas de varios fabricantes y, en consecuencia, las conclusiones solo son válidas para el sistema concreto y no existen datos cruzados.

4.1. Valores de dosis promedio en tejido glandular [1]

El objetivo de la contribución [1] de esta tesis fue el estudio de los valores de dosis de radiación impartidos a una muestra de pacientes con un sistema de DBT (Selenia Dimensions, Hologic Inc, Bedford, USA) recién instalado en un gran hospital de la Comunidad de Madrid. De acuerdo con el criterio ALARA, la incorporación de una nueva modalidad de imagen que hace uso de radiaciones ionizantes conlleva analizar el riesgo asociado así como valorar si reporta un beneficio diagnóstico superior al de las modalidades existentes. Como ya se ha indicado, la DBT se basa en la adquisición de varias proyecciones y esto implica, en términos generales, que las dosis de radiación impartidas son superiores a las de la mamografía convencional.

Un segundo objetivo del trabajo fue comparar los valores de dosis glandular promedio (DG) que se obtenían de acuerdo con los métodos dosimétricos de Europa^{85,92,93} (en adelante, Método 1) y de América del Norte^{75,76} (en adelante, Método 2). El interés de comparar con este segundo método se deriva de dos aspectos distintos. En primer lugar, de la necesidad de hallar una justificación a la diversidad de valores de dosis publicados. En segundo lugar, la directiva europea 2013/59/Euratom obligará, desde febrero de 2018, a incorporar la información de dosis estimada para cada paciente en las pruebas radiológicas que se haya realizado en Europa. Los equipos fabricados emplean modelos diferentes para la estimación de dosis en función del país de origen del fabricante. La comparación con el Método 2 permitirá determinar que método usa el fabricante.

Para el intervalo de espesores de mama más frecuente (50 - 60 mm), la mediana de los valores de DG por vista (CC o MLO) calculados con el Método 1 fue de 1.3 mGy en la modalidad FFDM y de 1.7 mGy en la modalidad DBT. Ambos valores son inferiores al valor de referencia de DG por imagen (2.5 mGy) propuesto en el protocolo español.⁷² Este resultado implica que la sustitución de la FFDM por la DBT supone un 31% de incremento en la DG para las mamas más frecuentes. El valor de la mediana de DG por vista para la modalidad COMBO (FFDM+DBT) fue 2.98 mGy excediendo el valor de referencia.

El valor de DG por examen COMBO de dos vistas por mama fue 6.0 mGy frente a 2.52 mGy para el examen FFDM de dos vistas hecho con el mismo equipo y supera en un 20% al valor de referencia (5 mGy). En este estudio se concluyó que la sustitución de la FFDM por la DBT en el modo COMBO (recomendado por el fabricante) supone multiplicar la DG por un factor 2.4 para las mamas más frecuentes.

La comparación de los valores de DG estimados con los métodos 1 y 2 mostró que no había diferencias estadísticamente significativas para la modalidad DBT. Dance y col⁹³ comparan el valor del *factor tomo* del Método 1 con el obtenido en el trabajo de Sechopoulos⁸⁰ (Método 2) y observan que las diferencias son despreciables coincidiendo con lo obtenido en este trabajo. Para la modalidad FFDM, los valores DG obtenidos con el Método 2 eran un 10% mayores y, por tanto, el incremento en la DG originado al sustituir la FFDM por la DBT es un 10% menor que el obtenido con el Método 1. Para las mamas con espesores entre 5 y 6 cm, este porcentaje es un 11.5%.

Para estas mamas, la DG de la modalidad COMBO sería 3.25 mGy que significa un incremento de la DG en un factor 2.2 frente a la FFDM.

Los sistemas de DBT comercializados tienen diferencias muy remarcables en los métodos de adquisición (número de proyecciones y rango angular). Por tanto, es esperable que las dosis impartidas difieran de unos equipos a otros. El sistema de Hologic estudiado en la contribución [1] es el que tiene mayor implantación en la clínica lo que ha facilitado el desarrollo de estudios sobre los valores de DG impartidos con este equipo. Sin embargo, en el momento en el que se desarrolló el trabajo [1] había pocas publicaciones en las que el objetivo principal fuese el análisis de los valores de dosis.

Entre ellos, Dance y col.¹⁰⁶ (2012) aportan valores de DG calculados con una muestra de pacientes como parte de una investigación cuyo objetivo es comparar los valores de DG de las pacientes con los que se obtienen utilizando los habituales bloques de PMMA empleados en control de calidad. El valor de DG estimado por estos autores para una mama de 5.3 cm de espesor bajo compresión es superior al calculado en la contribución [1] para ambas modalidades: 6% para FFDM y 20% para DBT. Igualmente son superiores las relaciones entre los valores medios de DG de las modalidades DBT y FFDM (1.5) y COMBO y FFDM (2.5).

Olgar y col.¹⁰⁷ (2012) obtienen para una muestra amplia de pacientes valores medios de DG que son 17% superiores a los estimados en [1] para ambas modalidades (FFDM y DBT). La relación entre los valores medios de DG para DBT y FFDM (1.33) y para COMBO y FFDM (2.4) son ligeramente superiores a los calculados en [1].

Más recientemente, Bowman y col.¹⁰⁸ (2015) publican valores de DG para FFDM y DBT estimados a partir de muestras de pacientes y con maniquíes de PMMA para cinco sistemas de tomosíntesis. Estos autores encuentran que las dosis estimadas para las pacientes con espesores entre 5 cm y 6 cm en las modalidades de FFDM y DBT son muy similares (2.28 mGy y 2.29 mGy) y muy superiores a los calculados en otros trabajos. En concreto son un 64% y un 25% más altos que los calculados en [1]. De acuerdo con este resultado, la sustitución de la FFDM por la DBT no conllevaría ningún aumento en las dosis y en la modalidad COMBO se impartiría una dosis un 50% superior a la FFDM.

En el artículo de Svahn y col. (2015)¹⁰⁹ se dan los resultados de una revisión bibliográfica realizada para investigar la relación entre los valores de DG para DBT y FFDM. La mayor parte de las publicaciones revisadas son estudios clínicos en los que se utilizan varios sistemas de DBT con protocolos de examen diferentes. Los autores concluyen que la relación entre las dosis de radiación para la DBT y la FFDM oscila entre 0.34 y 1 para un examen en el que solo se hace un barrido por mama. Este intervalo de valores es 0.68 y 1.17 cuando se hacen dos barridos por mama. En el modo COMBO se obtienen relaciones que van desde 1.03 a 1.5 si el examen incluye un barrido por mama y 2.0 a 2.23 si se incluyen dos barridos.

Los trabajos revisados evidencian una dispersión importante en los valores de DG calculados para equipos del mismo fabricante. Estas diferencias pueden ser debidas a múltiples factores entre los que cabe destacar las características de la muestra de pacientes, la calibración del equipo y los métodos de cálculo. La glandularidad asignada a las pacientes es una de las características que influye de forma importante en las estimaciones de DG. Olgar y col.¹⁰⁷ comparan los valores de DG suponiendo una glandularidad del 50% para todas las pacientes en la muestra y utilizando las glandularidades estimadas para cada paciente con un algoritmo de cálculo automático. Concluyen que los valores de DG se subestiman en un 16% en promedio cuando se asume una glandularidad del 50%. La calibración del control automático de exposición (CAE) del equipo determina la calidad del haz que se emplea en la adquisición de las imágenes así como el producto carga-tiempo. Las DG estimadas en [1] son sistemáticamente más bajas debido a que cuando se instaló el sistema de DBT se pidió a los técnicos de la empresa suministradora que cambiasen la calibración del CAE para reducir los valores de dosis. Los valores de los factores de conversión utilizados para calcular la DG son también una fuente de variabilidad. Tal y como se concluye en [1], existen diferencias entre los factores de conversión definidos en los métodos dosimétricos europeo y norteamericano. Hay que considerar también la variabilidad originada por el cálculo particular que hacen algunos autores de estos factores (Olgar y col.). En suma, se precisa de un consenso más universal de la metodología de estimación de dosis en mamografía que posibilite la comparación directa y realce los posibles errores que cometen los investigadores en la determinación de este parámetro.

4.2. El valor diagnóstico de la imagen sintética [2, 3]

Los estudios clínicos llevados a cabo muestran resultados muy superiores en cuanto a la capacidad diagnóstica de la tomosíntesis sola o en unión con la FFDM frente a un único examen de FFDM.^{13,17,18,101}. Este beneficio neto ha llevado a buscar alternativas que faciliten el uso de la DBT reduciendo los valores de dosis y se han encontrado en la sustitución de la imagen FFDM por una imagen sintética.

La imagen sintética (IS) se genera con algoritmos computacionales que utilizan la información contenida en los planos reconstruidos de la DBT. La evaluación de la calidad de esta imagen es esencial para asegurar que los artefactos presentes en los planos como consecuencia del submuestreo de la DBT no obstaculizan la visibilidad de las lesiones de interés. Los algoritmos de construcción de la IS sufren continuas modificaciones para optimizar su capacidad diagnóstica pudiendo coexistir versiones diferentes en distintas unidades diagnósticas.

El estudio de la calidad de la IS fue el siguiente paso de esta tesis. Se ha llevado a cabo con experimentos que involucraban imágenes de pacientes y de maniqués. En este último caso se han ensayado formas de evaluar la calidad de las imágenes con observadores reales (observadores humanos) y observadores numéricos. El resultado de estos estudios se recoge en las contribuciones [2] y [3].

En la contribución [2] se aborda el estudio comparativo de la imagen sintética (IS) frente a la mamografía digital con imágenes adquiridas en la modalidad COMBO de pacientes y de un maniquí (TORMAM). La IS es la imagen generada en el equipo Selenia Dimensions (Hologic Inc, Bedford, USA) comercializada con la denominación C-View.

4.2.1. Estudio con pacientes.

En el estudio se incluyeron 20 pacientes (156 imágenes) que presentaban diferentes patologías corroboradas histológicamente con BIRADS 3, 4 y 5. Las imágenes fueron evaluadas por 4 radiólogos con experiencia de más de 5 años en mamografía y dos años en tomosíntesis utilizando un método de puntuación para la detectabilidad y visibilidad de los hallazgos. Se

encontró que no existían diferencias estadísticamente significativas en la sensibilidad para la detección de los hallazgos en ambos tipos de imágenes. La excepción fueron las distorsiones que se detectaron mejor en la imagen sintetizada. La especificidad de la IS para las distorsiones fue del 75% que es mayor que la encontrada para la FFDM (43%). Este resultado se invierte para los nódulos para los que la especificidad de la IS fue del 25% frente al 57% de la imagen FFDM. La evaluación de las lesiones benignas y malignas corroboradas con biopsia no presentó diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de imágenes. Sin embargo, se observó que el 16% de las lesiones malignas no se visualizaron en la imagen FFDM reduciéndose este porcentaje al 7% en las IS.

La comparación con otros estudios es compleja ya que las metodologías seguidas para construir la muestra de imágenes a evaluar, los criterios seguidos para comparar ambas imágenes y los análisis estadísticos aplicados para analizar los resultados suelen ser muy diferentes. La discusión se ha centrado fundamentalmente en los resultados obtenidos en los grandes programas poblacionales de screening europeos que han desarrollado estudios clínicos específicos para analizar la capacidad diagnóstica de la IS.

En el momento de la realización y redacción de la contribución [2] solo existía la publicación de Gur y col.¹¹⁰ en la que se presentaban los resultados de un estudio observacional retrospectivo en el que se comparaban ambos tipos de imágenes utilizando las mamografías de una muestra de 118 mujeres. En este estudio se encontró una sensibilidad menor para la IS frente a la FFDM medida en base al número de pacientes en las que se observó una lesión sospechosa y tuvieron que ser rellamadas para hacer pruebas complementarias. La especificidad, medida por el número de pacientes en las que o bien no se observó ninguna patología o bien era benigna, fue muy similar con ambas imágenes. Los resultados de este trabajo difieren de los encontrados en [2] aunque la comparación no es muy válida. En Gur y col. comparan la sensibilidad y especificidad de la IS frente a la FFDM ambas utilizadas en combinación con los planos reconstruidos de la DBT. En [2] se comparan IS y FFDM directamente sin el soporte de los planos reconstruidos de la DBT. Otra diferencia significativa entre ambos trabajos son las definiciones de sensibilidad y

especificidad consideradas. Por último, la versión del software para generar la IS en [2] fue modificado para generar una IS mejorada en base a los resultados del estudio de Gur y col.

Los estudios de Skaane y col.¹⁰⁰ y Zuley y col.¹¹¹ publicados posteriormente (2014) aportan resultados que son más coincidentes con los reflejados en [2] cuando analizan la capacidad diagnóstica de la IS unida a la DBT (IS+DBT) frente a la FFDM unida a la DBT (FFDM+DBT). La combinación de la DBT con la imagen FFDM es un requisito imprescindible del examen de DBT para asegurar la detección de las microcalcificaciones y, por ello, en muchas de las investigaciones se comparan la IS frente a la FFDM ambas añadidas a la DBT.

Skaane y col.¹⁰⁰ compararon la sensibilidad de la IS frente a la FFDM en un estudio retrospectivo en el que utilizan una muestra de 18000 pacientes participantes en el programa de screening de Oslo (Oslo II Trial)¹⁷. En las conclusiones se destaca un aumento de la sensibilidad de una nueva versión (mejorada) de la IS (IS-2) frente a la primera versión (IS-1) de acuerdo con los resultados de las tasas de detección de cáncer encontradas. En total se detectaron 7.4 y 7.7 cánceres por cada mil mujeres participantes en el screening para la IS-1+DBT e IS-2+DBT respectivamente. La tasa obtenida para IS-2+DBT es similar a la obtenida con FFDM+DBT. También se observó que el cambio a IS-2 produjo una reducción de los falsos positivos estadísticamente significativa que pasaron de 4.6% a 4.5%.

En el estudio de Zuley y col.¹¹¹ se comparan las áreas bajo la curva (AUC) ROC (Receiving Operating Characteristic) para determinar las diferencias en sensibilidad de ambas imágenes (IS y FFDM) obtenidas con una muestra más reducida de pacientes. En este estudio se investiga también el valor diagnóstico de la IS cuando se usa como una imagen aislada. Se concluye que los valores de AUC de las imágenes IS y FFDM no presentan diferencias significativas cuando se utilizan junto (0.916 frente a 0.939) o separadamente de la DBT (0.894 and 0.889).

Gilbert y col.¹⁰¹ (2015) analizan la IS en un estudio retrospectivo con un total de 7000 pacientes pertenecientes al programa de screening de mama británico (Tommy Trial). La comparación de la exactitud diagnóstica de cada modalidad se hizo a través del análisis ROC. Los valores de sensibilidad estimados a partir de las AUC de las combinaciones FFDM+DBT y SI+DBT fueron 89%

y 88% respectivamente y no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas combinaciones. Sin embargo, el análisis ROC aplicado mostró la existencia de diferencias significativas para la especificidad. Los valores en este caso fueron 69% y 71% para FFDM+DBT y SI + DBT. En este estudio se encontró que la especificidad para las distorsiones es superior para la IS coincidiendo con el resultado obtenido en [2]. La especificidad estimada para las masas es superior también para la IS que es el resultado opuesto al hallado en [2].

En términos generales todos los estudios clínicos publicados concluyen resultados que van en la misma dirección que los alcanzados en la contribución [2] pese a la muestra reducida de pacientes. La limitación más importante es que todos los estudios analizan la imagen sintética de Hologic.

4.2.2. Estudio con maniqués.

Los estudios con maniqués tienen la ventaja de poder compararse con mayor facilidad al eliminarse la variabilidad asociada a los pacientes. Por este motivo, en la contribución [2] se incluyó el maniquí TORMAM para estudiar la calidad de la IS y de la FFDM. El maniquí TORMAM presenta la peculiaridad de contener agrupaciones de microcalcificaciones inmersas en un fondo estructurado. Además contiene objetos de bajo contraste (fibras y masas) incluidos en un fondo uniforme. Los resultados de la evaluación visual de la detectabilidad y visibilidad de los objetos de test evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre la IS y la FFDM. Se encontraron peores resultados con la IS para la visibilidad de los objetos de bajo contraste y de las fibras incluidas en el fondo uniforme del maniquí debido a la presencia de artefactos del procesado. Resultados opuestos se obtuvieron para el fondo estructurado. En este caso, la IS presentaba ventajas para la detectabilidad de las microcalcificaciones frente a la FFDM. La conclusión es que las imágenes IS y FFDM del maniquí presentan diferencias significativas. La detectabilidad de los objetos de bajo contraste en las IS del maniquí es inferior a la mostrada con las imágenes FFDM.

En la contribución [3] se cambia el enfoque en lo relativo a la forma de evaluar las imágenes del maniquí TORMAM. Los observadores reales son sustituidos por observadores matemáticos. Se

utilizan dos figuras de mérito para analizar las diferencias entre las IS y las FFDM del maniquí que son la relación contraste-ruido (RCR) y el índice de detectabilidad (d'). Este último parámetro constituye la respuesta del modelo de observador considerado que fue el non-prewhitening matched filter (NPW)⁶⁵. Los valores de d' estimados para los discos de bajo contraste del maniquí incluidos en el fondo uniforme son inferiores para las imágenes IS en contradicción con lo que se obtiene para el parámetro RCR. Por tanto, el NPW parece reproducir mejor los resultados hallados con la evaluación visual en [2]. Estos resultados necesitan revalidarse utilizando un número mayor de imágenes al empleado en [3]. También ponen de manifiesto la necesidad de utilizar maniqués tridimensionales con un diseño más realista.

Los resultados de las contribuciones [2] y [3] se confirman con los alcanzados por Nelson y col.¹¹². En este caso utilizan el maniquí del American College of Radiology (ACR)⁷⁵ y obtienen peores resultados para la IS con dos métodos de evaluación (visual y automática). El maniquí de la ACR contiene detalles similares a los incluidos en el TORMAM (fibras, masas y grupos de micros) sobre un fondo uniforme. Los autores demuestran además que un 50% de las IS del maniquí no cumplen los criterios de aceptabilidad definidos para la acreditación de unidades de mamografía en EE.UU. En un segundo trabajo del mismo grupo de investigación¹¹³ se revalida la peor detectabilidad de la IS para objetos de bajo contraste. En este caso utilizan dos maniqués, uno con fondo uniforme y otro antropomórfico producido por impresión 3D a partir de imágenes de mama adquiridas con un TC. Los objetos de bajo contraste son insertados en sándwich en ambos maniqués. La proporción de detalles de bajo contraste correctamente detectados por un grupo de observadores es superior en las imágenes FFDM de ambos maniqués así como en los planos reconstruidos de la tomosíntesis. En este estudio también se concluye que la detectabilidad empeora en todos los casos cuando se analiza sobre las imágenes del maniquí antropomórfico debido a su fondo estructurado. Un resultado equivalente es obtenido en un trabajo³⁵ en el que se simula la adquisición de tomosíntesis utilizando un modelo de mama computacional que contiene un fondo anatómico realista. En este modelo se insertan objetos de bajo contraste similares a las masas. La evaluación de las imágenes se lleva a cabo utilizando modelos de observador canalizados. La conclusión más relevante es la invariancia de la detectabilidad de las pequeñas masas frente a cambios en los parámetros de la adquisición de tomosíntesis (rango

angular, número de proyecciones) cuando el ruido anatómico prevalece. Este resultado permitiría explicar la diferencia en las conclusiones que se alcanzan en los estudios clínicos y con maniquíes sobre la detectabilidad de las imágenes sintéticas y digitales. Otro aspecto a considerar a la hora de interpretar estas diferencias es la tarea que el observador ha de desarrollar en cada caso. En las imágenes del maniquí el observador conoce de antemano las características de los detalles presentes en la imagen y su posición exacta. En el caso de las imágenes de pacientes no se tiene ese conocimiento previo.

De acuerdo con los valores de dosis estimados para las mamas más frecuentes (espesor entre 5 y 6 cm), sustituir la imagen FFDM por la imagen IS significa una reducción del 44% en las dosis respecto al modo COMBO o un aumento del 26% respecto a las dosis de la mamografía digital del mismo equipo.

Todos los trabajos hasta ahora discutidos fueron hechos en la misma unidad diagnóstica (Servicio de Radiología de la Fundación Jiménez Díaz. Unidad de Mama) utilizando el mismo sistema DBT (Hologic Inc, Bedford, EE.UU.)

4.3. Caracterización de los sistemas de tomosíntesis [4]

En la cuarta contribución de la tesis se aborda la caracterización de varios equipos de DBT. La falta de criterios fundamentados que orienten sobre las opciones de la DBT que proporcionan una calidad de imagen adecuada y que equilibren el riesgo que implica su utilización ahonda en la necesidad de profundizar en el conocimiento del funcionamiento de estos sistemas. La mayor parte de los estudios clínicos publicados hasta la fecha en los que se demuestran las ventajas diagnósticas de la DBT están limitados al presentar resultados provenientes de un único sistema de DBT (Hologic). Hay bastante menos información y en algunos casos ninguna sobre el resto de los sistemas comercializados.

En [4] se abordó la caracterización de los tres sistemas con mayor implantación en nuestro país (Hologic (Dimensions), Fujifilm (Innovality) y Siemens (Inspiration)). Estos tres equipos presentan características diferentes lo cual posibilita extraer conclusiones sobre la validez de los estudios teóricos. Siemens (en adelante S1) y Fuji operando en el modo de alta resolución (en adelante

S2-HR) tienen un rango angular ancho; Hologic (en adelante S3) y Fuji operando en el modo de resolución estándar (en adelante S2-ST) tiene un rango angular estrecho. El número de proyecciones también difiere entre 25 con el sistema S1 y 15 para el resto. El muestreo (intervalo angular entre proyecciones) también difiere entre los sistemas S2-ST y S2-HR. Asimismo, los estudios publicados dedicados a caracterizar los prototipos de estos equipos muestran diferentes soluciones para los filtros que acompañan a la FBP que generan diferencias en la calidad de las imágenes reconstruidas.

La metodología utilizada en la contribución [4] está basada en estudios de optimización llevados a cabo sobre prototipos de sistemas DBT como son los trabajos de Hu y col.^{23,24} o Zhao y col.⁴¹ También se tuvieron en cuenta los primeros trabajos en los que se analiza el funcionamiento de algunos equipos DBT como son los de Marshall y col.²² o el de Strudley y col.⁵¹

Para llevar a cabo este trabajo fue necesario el desarrollo previo de herramientas destinadas a las medidas experimentales así como para el análisis de las imágenes. Se investigaron las características (material, forma y tamaño) de los objetos de prueba y se diseñaron los maniqués para medir la resolución en los planos reconstruidos de la tomosíntesis (resolución XY), en profundidad (resolución en Z) y para determinar la dispersión de artefactos (Apéndice 1). Asimismo se desarrolló el software necesario para evaluar las imágenes de los objetos de prueba que se incorporaron como macros del software de análisis de imagen ImageJ de libre acceso o como scripts en MatLab (Apéndice 2).

En [4] se muestran los resultados alcanzados en el análisis de varios componentes de los sistemas de DBT. En concreto, se estudió la función de respuesta del detector y las componentes del ruido en la modalidad FFDM y en las proyecciones de la DBT; se estimó la RCR de las imágenes FFDM, de las proyecciones y de los planos reconstruidos para distintos espesores de PMMA; se analizó la resolución de las proyecciones, de los planos reconstruidos (MTF-XY) y en profundidad (MTF-Z); finalmente, se determinó la anchura de la dispersión de artefactos. En uno de los equipos no estaban disponibles las imágenes de las proyecciones de tomosíntesis por lo que no fue posible analizar su función de respuesta, ni la resolución de las proyecciones.

La función de respuesta (FR) del detector obtenida añadiendo 2 mm de Al a la salida del tubo (IEC-2007) es una función lineal para FFDM así como para las proyecciones en todos los sistemas analizados. El detector presenta una ganancia (pendiente de la FR) mucho mayor para las proyecciones de la DBT que para la FFDM para compensar la exposición mucho más baja con la que son adquiridas. Se observaron ligeras diferencias no significativas entre la función de respuesta de la posición central y de las proyecciones con mayor angulación. Estas diferencias pueden ser fruto de utilizar el aplanamiento asociado a la exposición en la proyección central para todas las proyecciones lo que justificaría las variaciones en la uniformidad también observadas en este estudio. También podrían justificarse por la presencia de remanencia o de una respuesta retrasada del detector (*lag* en adelante). Todos los sistemas están equipados con detector de Se amorfo que, de acuerdo con estudios previos, presenta problemas importantes de remanencia.¹¹⁴ La respuesta de estos detectores ha sido mejorada de cara a reducir estos efectos con el fin de ser utilizados en tomosíntesis. Mackenzie y col.¹¹⁵ analizan la contribución la remanencia y del lag al ruido total y concluyen que su contribución es prácticamente despreciable.

El ruido es un factor limitante en las proyecciones de la DBT. La adquisición con exposiciones bajas puede originar un aumento indeseado en la proporción de ruido electrónico o estructural, que incluso podría superar al ruido cuántico, dando lugar a artefactos en la reconstrucción. Los resultados de [4] muestran una contribución muy superior del ruido cuántico en todos los casos en buen acuerdo con lo mostrado por otros autores.¹¹⁵ En el sistema S3 se observó que el ruido estructural era mayor en las proyecciones con mayor angulación. Este incremento puede ser fruto de utilizar para todas las proyecciones la imagen de aplanamiento de la respuesta del detector asociada a la proyección central. Mackenzie y col.¹¹⁵ encuentran un resultado similar para este mismo equipo cuando comparan la proyección central con la imagen FFDM. En general, en su trabajo muestran que el ruido estructural es superior en las proyecciones de DBT que en la imagen FFDM para todos los sistemas que analizan si bien para el sistema S3 es mucho más notable.

Los resultados relativos al funcionamiento del CAE arrojan información sobre la influencia del número de proyecciones en la RCR. Se utilizó como señal una lámina de Al de 2 mm de espesor

colocada a 2 cm del soporte de la mama y en sándwich entre placas de PMMA. Los valores de la RCR en las proyecciones de la DBT son inferiores a los obtenidos para la imagen FFDM convencional del mismo equipo y son menores que los determinados para los planos reconstruidos. En la adquisición de las proyecciones no se utiliza la rejilla antidifusora. Esto unido al bajo valor de la exposición con la que son adquiridas originan un aumento del ruido que reduce los valores de la RCR. La RCR de los planos reconstruidos es superior a la de las proyecciones DBT por efecto del realce de contraste que producen los filtros utilizados en los algoritmos de reconstrucción (Ren y col.¹¹⁶). En [4] se demuestra que los sistemas con mayor rango angular presentan valores más bajos de la RCR. Esto evidencia que el aumento de contraste inherente a los filtros no es suficiente para compensar la disminución de este parámetro debida a la mayor angulación con la que incide el haz de radiación. La señal, en este caso, es menor debido a la absorción adicional que se produce cuando el haz de radiación atraviesa oblicuamente el tablero de apoyo de la mama y la cubierta protectora del detector.

Strudley y col.⁵¹ encuentran para el sistema S3 valores de la RCR medidos en los planos reconstruidos que son un factor entre 2 y 3 veces superiores a los de la imagen FFDM. Este resultado difiere del obtenido en [4] donde los valores de la RCR en los planos son inferiores a los de la FFDM. El resultado es muy relevante ya que el equipo S3 es el que tiene una mayor implantación (90% de los centros con DBT). Puede atribuirse a una calibración distinta del CAE pero también al empleo de filtros distintos en los algoritmos de reconstrucción que produzcan un realce de contraste mayor ya que la metodología de medida es la misma en ambos trabajos.

Las medidas de la MTF en las proyecciones del barrido de DBT hechas utilizando el método del borde angulado (acero de 1 mm de espesor) mostraron una pérdida importante de resolución debida al movimiento continuo del tubo en los tres sistemas analizados. Se observó que la degradación de la resolución es mucho más notoria para los sistemas con mayor rango angular como también se determinó en el trabajo de Marshall y col.²² y en el recientemente publicado de Mackenzie y col.¹¹⁵ Igualmente se encontró que la reducción de la resolución provocada por el movimiento del tubo es más importante a medida que aumenta la altura con respecto al detector coincidiendo con los resultados de Marshall y col.²² y Ren y col.¹¹⁷ Esto compromete la visibilidad de las pequeñas lesiones situadas a menor profundidad dentro de la mama sobre todo

en el caso de mamas gruesas. En este trabajo también se comprobó que los sistemas que aplican un “binning” o unión de píxeles tienen una pérdida importante de resolución incluso en alturas próximas al detector debido al aumento en el tamaño de pixel. Este resultado es analizado en el trabajo de Ren y col.¹¹⁷ en el cual obtienen una reducción del 60% en el valor de la frecuencia para la que la MTF se reduce al 50% cuando se pasa de un tamaño de pixel de 70 μm a 140 μm . En nuestro caso, la reducción es del 55% para el mismo incremento en el tamaño de pixel en buena coincidencia con el resultado de Ren y col. con un sistema similar al de este estudio.

La resolución en los planos reconstruidos (XY-MTF) se midió utilizando hilos de tungsteno para obtener la función de línea premuestreada (LSF). El valor de este parámetro es muy dependiente de los algoritmos de reconstrucción y de los filtros aplicados. Al igual que en el trabajo de Marshall y col.^{22,115}, la XY-MTF presenta una caída importante a bajas frecuencias acompañada de un desplazamiento del máximo hacia frecuencias intermedias debido a la presencia del denominado artefacto de “overshooting”²². Este artefacto es producido por el filtro de rampa utilizado en el algoritmo de reconstrucción de retroproyección filtrada (FBP) y no se observa cuando se utilizan otros algoritmos como, por ejemplo, el de retroproyección aplicado en el S3 cuando opera en el modo “Flat Field”. La resolución en los planos es muy anisotrópica debido al movimiento continuo del tubo. La comparación entre los resultados de los distintos equipos pone de relieve el largo trecho que existe entre la teoría y la práctica. Los estudios teóricos predicen una resolución mayor en los planos para sistemas con rango angular estrecho. Sin embargo, el “pixel binning” utilizado en el sistema S3 originó una pérdida importante de resolución. Este efecto es muy notable en la MTF medida en la dirección paralela al movimiento del tubo. En la dirección perpendicular, la MTF de los sistemas con rango angular ancho presentó una caída más importante para bajas frecuencias con un desplazamiento muy marcado debido al artefacto de overshooting que es más pronunciado en estos sistemas. El máximo de la MTF se encuentra para una frecuencia de 1 pl/mm en los equipos de rango angular estrecho y en 2 pl/mm en los de rango angular ancho mostrando un mejor comportamiento para las frecuencias altas.

Los hilos de W tienen la desventaja de romperse fácilmente cuando son tensados sobre todo los hilos de menor calibre. Por este motivo, en [4] se utilizaron hilos de 100 μm , 50 μm y 25 μm con el objetivo de analizar las diferencias en la XY-MTF obtenidas con cada uno de los calibres. Los

resultados presentaron una gran variabilidad en los sistemas estudiados que no permitió proponer un diámetro concreto. Se estudió alternativamente la XY-MTF obtenida con un borde angulado de 0.2 mm de Al colocado sobre una lámina de PMMA de 0.5 cm de espesor. Las diferencias en los valores de la frecuencia para la cual la MTF se reduce al 50% calculados con ambos métodos (hilos y borde) no siguen un patrón común para todos los sistemas. Este resultado no permite llegar a ninguna conclusión sobre cuál de los dos métodos es más adecuado.

El limitado número de proyecciones de la DBT limita la resolución en profundidad (eje z). La medida de este parámetro se llevó a cabo con un hilo de W colocado en cuña con respecto a las direcciones x y z e insertado en un bloque de PMMA de 45 mm de espesor para poder estimar la función de dispersión de punto (PSF) premuestreada. La PSF obtenida se ajusta a una gaussiana cuya anchura a mitad de altura (FWHM) es el índice que se emplea como medida de la resolución. Se incluyeron tres hilos de W con distinto calibre para analizar la influencia de este parámetro en la FWHM. Los hilos se dispusieron en tres regiones diferentes del bloque de PMMA para obtener información sobre la influencia de la posición del hilo en el campo de radiación.

De acuerdo con lo encontrado en los estudios teóricos, el valor de la FWHM fue menor para los sistemas con un rango angular ancho. La comparación entre los resultados de dos sistemas que reúnen estas características (S1 y S2-HR) muestra que hay otros factores que influyen en el valor de este parámetro como son los filtros de apodización incluidos en los algoritmos de reconstrucción.¹¹⁸ De forma similar, la comparación de FWHM para los sistemas de rango angular estrecho evidencia también el impacto de los algoritmos de reconstrucción. En este caso, el uso de algoritmos de iteración para optimizar la imagen final (S3) produce una mejora en la resolución en z.¹¹⁹ Los valores de la FWHM calculados con el hilo de 25 μm están entre 4 mm y 6 mm para los sistemas de rango angular estrecho y entre 2 mm y 3 mm para los de rango ancho. Estos valores son mayores que el espesor de 1 mm de los planos reconstruidos fijado en todos los sistemas debido, en este caso, a la ineficiencia en la eliminación de los artefactos de reconstrucción al estar el hilo inmerso en un fondo homogéneo sin otras estructuras que se superpongan. Nostarieh y col¹²⁰ demuestran que el rango angular restringido de la tomosíntesis impide eliminar totalmente la superposición de estructuras. Esto unido a los artefactos de

reconstrucción produce una dispersión de la imagen de las estructuras que puede propagarse a través de varios planos. Esta dispersión es tanto mayor cuanto mayor es la extensión de la estructura en el plano xy.

También se comprobó la influencia del calibre del hilo de W en el cálculo de la PSF. En este caso si se detectó un cierto patrón de comportamiento. La FWHM disminuye con el diámetro del hilo para los sistemas de rango angular estrecho y permanece prácticamente independiente de este parámetro para los de rango angular ancho.

Otros autores utilizan una pequeña bola de Al con diámetro inferior a 25 μm para obtener la MTF tridimensional.^{22,53,121} El método, si bien es más adecuado dado el carácter pseudo 3D de la tomosíntesis, requiere un tratamiento más laborioso para eliminar el ruido y los artefactos que perturban las medidas de la MTF en las tres direcciones. La XY-MTF calculada a partir de la PSF de la bola presenta las mismas características que las encontradas con los hilos de W lo que indica que son métodos equivalentes.

La función de dispersión de artefactos (FDA) proporciona una medida de la extensión de los artefactos generados en el proceso de reconstrucción. Se determina utilizando una matriz de pequeñas bolas distribuidas de forma equiespaciada sobre una lámina de 0.5 cm de PMMA. La FDA resulta del ajuste a una gaussiana de la RCR medida para cada bola en cada uno de los planos reconstruidos normalizada por la RCR de la bola en el plano en foco. La matriz de bolas se coloca a diferentes alturas para determinar la dispersión en diferentes condiciones. La FWHM de la gaussiana es un índice de la dispersión de los artefactos de cada bola. El valor de este parámetro en los equipos con rango angular ancho resultó menor que la medida para los sistemas con rango angular estrecho. Este resultado es consistente con el obtenido para la resolución en profundidad. Los valores de FWHM son similares a los reportados por Strudely y col.⁵¹, Maki y col.⁵³ y los de Bowman y col.¹⁰⁸ aun cuando se utilizan métodos ligeramente diferentes.

Los valores de dosis glandular promedio (DG) estimados para distintos espesores de PMMA fueron siempre superiores para la DBT. Para un espesor de 45 mm de PMMA, la relación entre las DG de la DBT y de la FFDM estuvo comprendida entre 1.17 y 2.58. Los dos valores extremos corresponden al mismo sistema (Innovality, Fujifilm) operado en los modos de resolución

estándar y alta (15° y 40°). La DG por barrido de DBT estimada para 45 mm de PMMA fue inferior a los valores de referencia recomendados en los protocolos europeos excepto para el sistema S2-HR. En concreto, para el sistema S3, esta relación fue de 1.17 que es un valor mucho menor que el que se obtuvo con muestras de pacientes (1.3).

En el trabajo de Bowman y col.¹²² analizan la equivalencia entre PMMA y la mama estándar para distintos espesores utilizando las calidades de haz de los sistemas de tomosíntesis. En su trabajo proponen insertar láminas de polietileno para obtener valores de dosis más representativos de los que se impartirían a mamas reales.

Esta contribución constituyó el trabajo fin de máster de Alejandro Rodríguez Ruiz llevado a cabo bajo mi supervisión y la de la Profa. Margarita Chevalier. Los resultados fueron presentados al Congreso Europeo de Radiología donde recibió el premio a mejor comunicación presentada por un científico joven.

4.4. Estimación de la densidad de la mama [5]

La contribución [5] tuvo como objetivo el análisis de dos algoritmos para el cálculo automático de la densidad de la mama.

La densidad de la mama es un factor limitante para la detección precoz del cáncer de mama en mamografía. El tejido glandular y las lesiones cancerosas tienen coeficientes de atenuación muy similares lo que obstaculiza su detección cuando se encuentran inmersas en dicho tejido reduciendo la sensibilidad de la mamografía. La densidad de la mama es asimismo un predictor del riesgo de desarrollo de cáncer de mama como se evidencia en diversos estudios.^{123,124} Ambos aspectos están siendo considerados en los programas de detección precoz de cáncer de mama (screening en adelante) con el objetivo de establecer modalidades de screening en función de la densidad de mama de cada mujer. Por otro lado, la proporción de tejido glandular determina el riesgo de inducción de cáncer radioinducido por lo que es un dato necesario para el cálculo de la dosis promedio en tejido glandular. Todos estos aspectos han derivado en la necesidad de disponer de métodos de estimación de la densidad que sean más precisos que los asociados a la simple inspección visual de la imagen mamográfica siempre afectada de una gran variabilidad.

Los primeros métodos de estimación cuantitativa de la densidad se basaban en la información contenida en las mamografías obtenidas con película tras ser convenientemente procesadas.¹²⁵ La mamografía digital ha facilitado el desarrollo de algoritmos automáticos basados en el valor de los píxeles. Con estos equipos es posible obtener, además, una medida más precisa del espesor de la mama lo que da pie a hacer estimaciones volumétricas de la densidad que están reemplazando a las estimaciones automáticas aerométricas o planares. La información que proporcionan los métodos planares está afectada por la incertidumbre que se deriva de la superposición de estructuras que puede originar una sobreestimación de los valores de densidad. Las modalidades de imagen 3D como la tomografía computarizada (TC) de mama o la tomosíntesis de mama proporcionan una información mucho mayor de la distribución del tejido glandular en el volumen mamario. Apoyándose en imágenes de TC, Yaffe et al.¹²⁶ reportaron valores de densidad volumétrica de mama inferiores al 45% para el 95% de las mujeres incluidas en su estudio. Este resultado es coincidente con el obtenido en trabajos anteriores^{85,127} en los que ya se había concluido que la composición estándar “50% tejido glandular/50% tejido adiposo” hasta ese momento asumida no representaba la composición media de las mamas. Este resultado es relevante ya que los valores de referencia de dosis propuestos en los protocolos de control de calidad así como los métodos de cálculo de esta magnitud estaban basados en ese valor de densidad estándar.

Recientemente han sido comercializados dos softwares (Volpara¹²⁸ (Volpara Health Technologies Limited, Wellington, NZ) y Quantra¹²⁹ (Hologic Inc., Bedford, MA)) que calculan automáticamente la densidad volumétrica de la mama. Los valores de densidad proporcionados por ambos algoritmos han sido comparados en múltiples estudios¹³⁰ con los estimados por los radiólogos sobre imágenes digitales de mama de cara a “validar” sus resultados.

La contribución [5] es un estudio comparativo de los algoritmos desarrollados por Quantra para ser aplicados en imágenes digitales FFDM (Q2D) y en las proyecciones de la tomosíntesis (Q3D). El estudio está parcialmente motivado por la necesidad de determinar la validez de los resultados obtenidos con el algoritmo Q3D. Este algoritmo sustituye a Q2D cuando las imágenes sintéticas reemplazan a las FFDM. En el estudio se incluyeron un total de 561 pacientes con edades

comprendidas entre los 32 y 86 años. 227 pacientes eran menores de 50 años y 334 estaban por encima de los 50 años. En término medio, ambos grupos de edad presentan patrones de densidad mamaria diferentes debido a que el tejido glandular es progresivamente sustituido por grasa a medida que se envejece. En la muestra no se incluyeron a las pacientes con patologías mamarias demostradas. Todas las pacientes habían sido sometidas a un examen COMBO (DBT+FFDM) en el que se utiliza la misma compresión para ambas adquisiciones.

Los dos algoritmos proporcionan una serie de parámetros, entre ellos, el volumen de mama, V_b , el volumen de tejido fibroglandular, V_{fg} , la densidad volumétrica, V_{bd} , y el área de densidad mamaria, A_{bd} , (cociente entre el área de tejido fibroglandular y el área de la mama). Estos son los cuatro parámetros que se compararon en el estudio. Con ambos algoritmos, el V_b se estima a partir del área que cubre la mama en la imagen y de su espesor bajo compresión en la imagen FFDM y en la proyección central respectivamente. El V_{fg} de la columna de tejido mamario que cubre cada pixel se obtiene a partir de las propiedades de la mama (espesor y coeficientes de atenuación) y de los factores de exposición. El volumen total de tejido fibroglandular resulta de la suma del estimado para cada pixel. El área de densidad mamaria es el cociente entre el área de tejido fibroglandular y el área total de la mama. Los dos algoritmos calculan los parámetros indicados para las dos vistas (CC y MLO) adquiridas para cada mama. Los valores por mama resultan de la combinación de los obtenidos para cada vista y los valores para cada paciente se obtienen de la combinación de los valores por mama.

En el estudio se comprueba que los valores para los parámetros proporcionados por ambos algoritmos presentan diferencias estadísticamente significativas pero están bien correlacionados. Los valores de V_{bd} y A_{bd} calculados con Q2D son mayores que los reportados por Q3D (8% y 77% respectivamente) en coincidencia con el estudio de Tagliafico y col.¹³¹ utilizando un algoritmo propio. Las diferencias más importantes aparecen para las mamas más gruesas que atenúan de forma importante la exposición que llega al detector aumentando el ruido en la imagen. La magnitud del ruido en las proyecciones de tomosíntesis es mayor que en la imagen FFDM ya que han de ser adquiridas con valores de exposición bajos obstaculizando la medida del valor del pixel.

Los valores de Vbd estimados por Q2D y Q3D para el 75% de las mamas son iguales o inferiores a 19% y 17% que son bastante más bajos que los obtenidos por Yaffe y col.¹²⁶ En el caso de las mujeres con edad menor o igual a 50 años, los porcentajes son 23% y 21% y para las más mayores se obtiene el mismo valor, 15%. Este último resultado es coincidente con el encontrado (16.5%) por van der Waal¹³² para una muestra de 992 mujeres del programa de screening holandés (edades ≥ 50 años).

Las medianas de Vbd para la muestra completa analizada en [5] fueron 13% y 12% con Q2D y Q3D respectivamente. El valor de la mediana en el estudio de van der Waal fue también similar al de este estudio (12.1%) y ligeramente mayor que el encontrado en la publicación de Morris y col.¹³³ (9%) con una muestra de 8391 mujeres. Tanto van der Waal como Morris utilizan Q2D pero en versiones diferentes. Tagliafico y col. obtienen con sus propios algoritmos valores medios de Vbd para una muestra de 50 mujeres que son muy superiores (53% para FFDM y 41% para DBT). En el estudio de Ciatto y col.¹³⁴ los valores de Vbd están comprendidos entre 7 y 50%. Las comparaciones entre los distintos resultados son limitadas ya que hay diferencias sustanciales en las muestras y en los algoritmos. Se puede concluir que de forma general la composición estándar de la mama no es 50%/50%.

Como producto final, Q2D y Q3D clasifican cada mama dentro de una de las cuatro categorías BIRADS¹³⁵ habitualmente utilizadas en los informes de los exámenes de mamografía. Las diferencias en los Vbd no se reflejaron en la clasificación proporcionada por cada uno de los algoritmos y ambos incluyeron a la mayoría de las mamas en las categorías BIRADS b y c (mamas con áreas dispersas de densidad fibroglandular y mamas heterogéneamente densas).

En este trabajo también se calcularon los valores de dosis glandular promedio (DG) utilizando los Vbd obtenidos con los dos algoritmos. Se concluyó que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los valores de DG calculados a partir de los valores de densidad obtenidos con Q2D y Q3D. Las diferencias con las glandularidades calculadas con el método habitual propuesto en los protocolos europeos (Dance y col.) son importantes y las DG obtenidas con estos valores están subestimadas en un 6% en promedio.

Los valores de DG para la modalidad de DBT son más altos que para la modalidad de FFDM como era de esperar. La relación entre los valores de DG disminuye progresivamente a medida que aumenta la densidad de la mama. Para las mujeres incluidas en el grupo joven la relación entre los valores de dosis de ambas modalidades es 1 para las mamas clasificadas en la categoría de mayor densidad (categoría d). En el grupo de las mujeres mayores incluidas en esta categoría, la DG de la DBT es un 5% mayor. Por tanto, el uso de la DBT para el diagnóstico de las mamas muy densas no implica, una penalización en término de dosis y si implica un beneficio considerable teniendo presente que la densidad disminuye de forma considerable la sensibilidad de la mamografía.

5. CONCLUSIONES

Esta tesis doctoral presenta un conjunto de resultados obtenidos en la caracterización del funcionamiento de los sistemas de tomosíntesis digital de mama. Los resultados se derivan de la evaluación del impacto de los exámenes de tomosíntesis de mama en los valores de dosis de radiación a pacientes así como de la caracterización de la calidad de imagen generada con estos sistemas. Este último aspecto ha sido analizado utilizando herramientas propias diseñadas para este fin. De forma global, los resultados de este trabajo definen un marco que posibilita afrontar con un conocimiento mayor el estudio de métodos de optimización de la dosis y calidad de imagen con esos sistemas.

Objetivos:

- 1- Los cálculos de dosis a pacientes mostraron que la dosis glandular media (DG) impartida en un barrido de tomosíntesis (DBT) supera los valores de dosis asociados a la mamografía digital (FFDM) para todos los espesores de mama pero son inferiores a los valores de referencia propuestos en los protocolos europeos.
- 2- La DG impartida en un examen de DBT en el modo COMBO de dos vistas por mama (CC y MLO) recomendado por el fabricante del equipo analizado, supera los valores de referencia establecidos en los protocolos europeos. En este modo, la DG multiplica por un factor 2.4 los valores de DG de los exámenes de FFDM para las mamas más frecuentes (5 cm – 6 cm)
- 3- La comparación de los valores de DG obtenidos de acuerdo con los protocolos europeos y americano mostró que no existen diferencias significativas entre los valores de DG para DBT pero si con respecto a los valores de FFDM. Esta diferencia origina valoraciones muy distintas del impacto de la DBT en los valores de DG.
- 4- La evaluación de la capacidad diagnóstica de la imagen sintética analizada utilizando una muestra de pacientes mostró su no inferioridad con respecto a la imagen digital obtenida con el mismo sistema. La sensibilidad y especificidad de la imagen sintética fue mayor para las distorsiones. Estos resultados no son concluyentes debido al reducido número de pacientes incluidos en la muestra.

- 5- La evaluación de la capacidad diagnóstica de la imagen sintética analizada utilizando el maniquí TORMAM mostró que la detectabilidad y visibilidad de los grupos de microcalcificaciones incluidas en el fondo estructurado del maniquí era superior para la IS. Por el contrario, la visibilidad de las lesiones de bajo contraste fue peor en la IS analizada por observadores reales y con modelos de observador.
- 6- La sustitución de la imagen FFDM por la sintética implica una reducción de las dosis de un 44% con respecto al modo COMBO.
- 7- Los maniquís fabricados para la evaluación de calidad de imagen en tomosíntesis de mama posibilitaron las medidas de la MTF asociada a la imagen FFDM, a las proyecciones de DBT y a los planos reconstruidos de tres equipos de DBT instalados en tres hospitales de la Comunidad de Madrid.
- 8- El movimiento del tubo y la rebinarización de los píxeles en el detector producen una reducción importante de la resolución en los tres tipos de imágenes. Los sistemas con rango angular estrecho presentan mejor resolución en los planos reconstruidos y peor en profundidad tal y como predicen los estudios teóricos. Ambos resultados están fuertemente modulados por los algoritmos de reconstrucción.
- 9- Los resultados de la comparación entre dos algoritmos para el cálculo automático de la densidad mamaria que operan sobre las imágenes FFDM y sobre las proyecciones de DBT mostraron que existían diferencias estadísticamente significativas en los valores de la densidad reportados por cada uno para la misma muestra de pacientes. Esta diferencia no influyó en la clasificación BIRADS producida por cada uno de ellos ni en los valores de DG computados con las densidades obtenidas en cada caso. Los valores de DG computados utilizando la densidad estimada por los algoritmos automáticos fueron mayores para la DBT a excepción de las mamas densas para las que no se encontraron diferencias. Este resultado facilita el uso de la DBT con estas mamas mejorando su diagnóstico.

6. TRABAJO FUTURO

Los maniqués fabricados pueden emplearse en nuevos equipos o en aquellos cuyo software sea actualizado. Diseñar y fabricar un nuevo maniquí que contenga todos los elementos de los distintos maniqués, esto permitiría realizar las pruebas con un número menor de exposiciones. Es necesario realizar ajustes en el software para emplearlo en los distintos equipos.

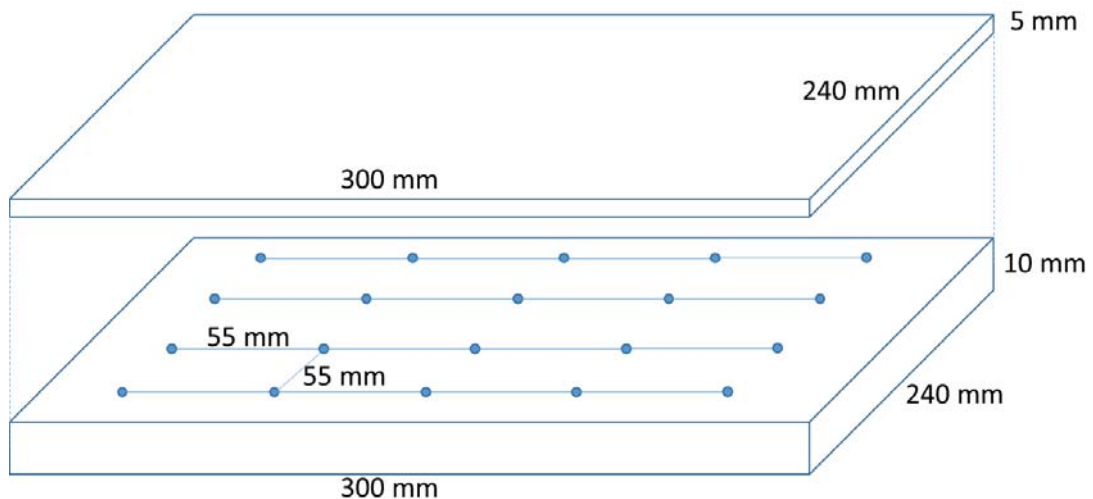
Investigar materiales que simulen la atenuación de los diferentes tejidos presentes en la mama. Emplear materiales variados para diseñar maniqués que simulen la textura del tejido mamario, con glandularidad conocida y variable con el fin de comparar la información de los planos reconstruidos con la original que dio lugar al maniquí.

7. APENDICE

7.1. APÉNDICE 1. MANIQUIES

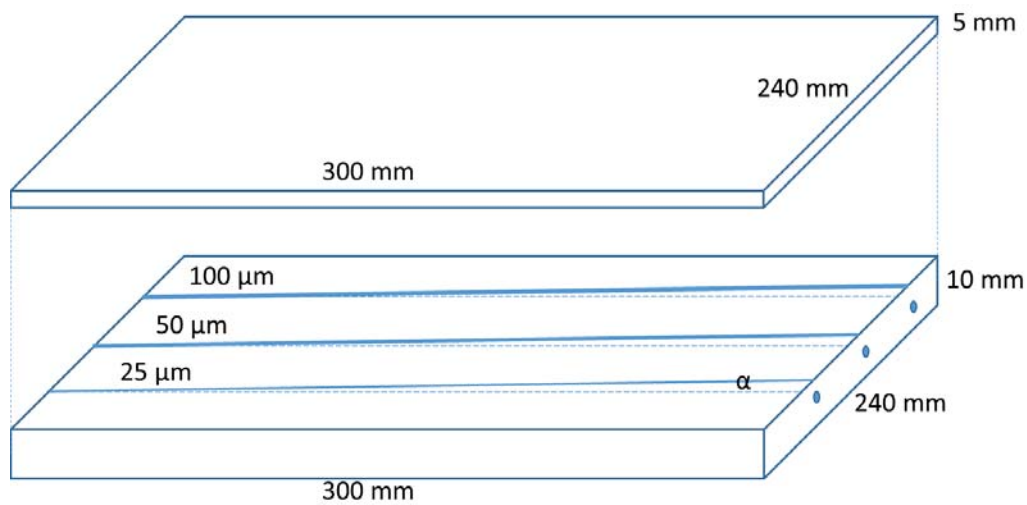
7.1.1. Maniquí cálculo FDA

El maniquí para el cálculo de la función dispersión de artefactos está construido sobre un bloque de PMMA de dimensiones 300 x 240 x 10 mm, en el que se han insertado 20 esferas de 1mm de diámetro siguiendo un patrón de cuadrados de 55mm de lado. Se han fabricado dos maniquís, uno con esferas de Tungsteno (W) y otro con esferas de Aluminio (Al).



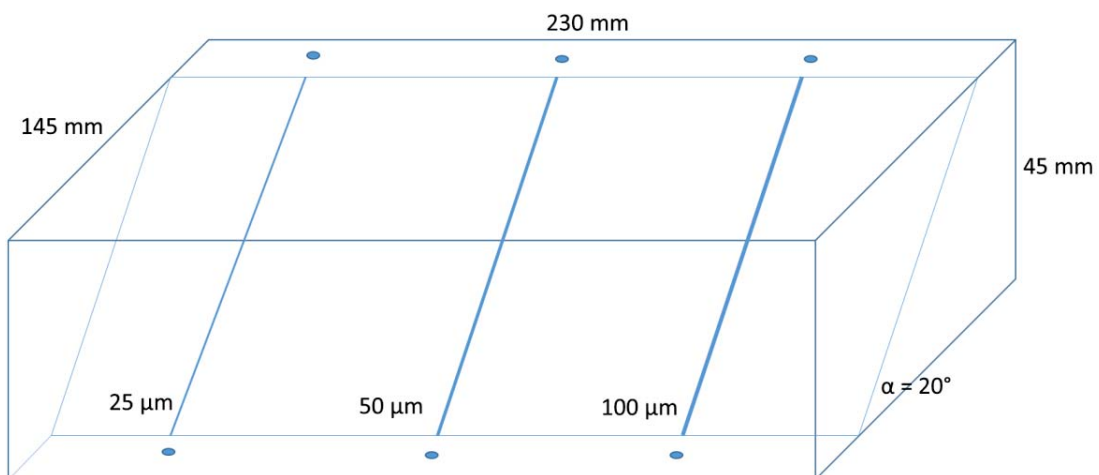
7.1.2. Maniquí cálculo MTF-XY

El maniquí para el cálculo de la función de transferencia de modulación está construido sobre un bloque de PMMA de dimensiones 300 x 240 x 10 mm sobre el que colocan tres hilos con un ángulo de $^\circ$ de respecto al lado de mayor longitud. Los calibres de los hilos de tungsteno son: 25 μm , 50 μm y 100 μm . Una vez colocados los hilos y tensados se fijan con unos tornillos metálicos insertados en los lados cortos. Por último se coloca una placa de PMMA de dimensiones 300 x 240 x 5 mm sobre los hilos, de manera que quedan fijos para evitar vibraciones.



7.1.3. Maniquí cálculo MTF-Z

El maniquí para el cálculo de la función de transferencia de modulación en la dirección Z, está construido sobre un bloque de PMMA de dimensiones 230 x 145 x 45 mm cortado por un plano que forma un ángulo de 20° de respecto a la horizontal (cara mayor). Los hilos son colocados sobre el plano inclinado y de forma paralela a la cara pequeña. Los calibres de los hilos de tungsteno son: 25 μm, 50 μm y 100 μm. Una vez colocados los hilos y tensados se fijan con unos tornillos metálicos insertados en el bloque. Por último se coloca la otra mitad del bloque de PMMA, atornillándola con tornillos de PMMA, para que los hilos no sufran vibraciones.



7.2. APÉNDICE 2. SOFTWARE

7.2.1. Cálculo de la FDA

El código representado a continuación sirve para calcular la función dispersión de artefactos. En primer lugar se indica la posición aproximada del plano en foco mediante una inspección visual de la serie de imágenes, así como el número de planos (imágenes) que se analizarán. A continuación se selecciona el plano en foco, se binariza y se realiza una máscara de la imagen para definir los ROIS de interés, correspondientes a la imagen de la bola, sobre los que se van a realizar las medidas. Posteriormente se realizan las medidas en todos los planos de interés sobre los ROIS definidos en la máscara, también se adquiere la información del valor de pixel en un área próxima al punto de interés en todos los planos de interés moviendo la máscara en dirección perpendicular al movimiento del tubo, la medida se realiza a ambos lados de cada ROI. Los datos medidos se guardan en vectores, uno por cada punto analizado, cuya longitud equivale al número de planos a analizar. Una vez conocidos todos los datos se realizan los cálculos, y por último se imprimen en pantalla los resultados de la FDA y del plano en foco de cada una de las bolas.

```
////////////////////////////////////  
//MACROS CC MAMOGRAFÍA  
////////////////////////////////////  
//CÁLCULO DE LA DSNR EN CADA PUNTO.  
////////////////////////////////////  
  
// MEJORAS "SELECCIONAR PARAMETROS DE FINDMAXIMA Y DE Analyze Particles. CERRAR VENTANAS AL FINAL  
  
print("CÁLCULO DE LA DSNR EN CADA PUNTO");  
  
run("Set Measurements..." , "area standard deviation min and max gray value centroid mean");  
  
W = getWidth;  
H = getHeight;  
getPixelSize(unit,w_px,h_px);  
  
//dimensionales del stack original  
Stack.getDimensions(width, height, channels, slices, frames);  
print(slices);  
  
//preguntamos al usuario la posición aproximada del plano en foco inicial  
planofoco_inicial = getNumber("Indica (aproximadamente) cuál es el plano en foco",1);  
  
//preguntamos al usuario cuántas imágenes quiere analizar  
imagenes_inicial = getNumber("Indica cuántas imágenes quieres analizar (no menos de 10)",20);  
n=round(imagenes_inicial/2);  
if(2*n+1 > slices) n=slices;  
  
//seleccionamos las 2*n+1 imágenes que se encuentran en el entorno del plano en foco indicado por el usuario.  
if(planofoco_inicial - n > 0){  
    i0=planofoco_inicial - n;  
}
```

```

else
    i0=0;

if(planofoco_inicial + n < slices){
    iN=planofoco_inicial + n;
}
else
    iN=slices;

Nim=iN-i0+1;
print("número de imágenes que se analizarán: " + Nim);
print("imagen inicial: " + i0);
print("imagen final: " + iN);

//Si el tamaño de píxel cambia de un plano a otro (caso de Hologic) hay que cerrar el stack y analizar las imágenes 1 a 1 porque en modo
stack no reconoce los valores de píxel.
var_Hologic = getNumber("¿el tamaño de píxel cambia de un plano a otro (caso Hologic)? (Sí:1, No:0)",0);
if(var_Hologic == 1) {
    inputFolder = getDirectory("image");
    images = getFileList(inputFolder);
    selectImage(1);
    run("Close");
    inputPath = inputFolder + images[planofoco_inicial];
    open(inputPath);
    getPixelSize(unit,w_px,h_px);
    run("Close");
}

////////////////////////////////////
////PARÁMETROS PARA DEFINIR POR EL USUARIO////
d=20; //lado de la ROI en mm para localizar el máximo
dbola = 5; //lado en px de la ROI cuadrada que contiene al punto máx y donde se medirá la señal.
dist = 26; //dist en px a las ROIs laterales en las que se mide el fondo
////////////////////////////////////

//array auxiliar
x=newArray(Nim);
for (i=0; i<Nim; i++){
    x[i]=i;
}

//desv est de las ROIs centradas en los puntos
ds1=newArray(Nim);
ds2=newArray(Nim);
.
.
.

ds19=newArray(Nim);
ds20=newArray(Nim);

//media
media1=newArray(Nim);
media2=newArray(Nim);
.
.
.

media19=newArray(Nim);
media20=newArray(Nim);

//desv est del fondo
dsfondo1=newArray(Nim);
dsfondo2=newArray(Nim);
.
.
.

dsfondo19=newArray(Nim);

```



```

dsfondo20=newArray(Nim);

//valor medio del fondo
mediafondo1=newArray(Nim);
mediafondo2=newArray(Nim);
.
.
.
mediafondo19=newArray(Nim);
mediafondo20=newArray(Nim);

DSNR1=newArray(Nim);
DSNR2=newArray(Nim);
.
.
.
DSNR19=newArray(Nim);
DSNR20=newArray(Nim);

        // creamos una máscara con la imagen de las bolas del plano en foco
        open(inputPath);
        run("Duplicate...", " ");
        run("Clear Results");
        run("Find Maxima...");
        run("Analyze Particles...");
        inputFolderRM= getDirectory("Choose a Directory para guardar roi_Manager");
        roiManager("Save", inputFolderRM+"\\RoiSet.zip");
        roiManager("Delete");
        run("Close All");

        // medimos todos los valores de las bolas de los planos de interés
        i01=i0+1;
        run("Image Sequence...", "open=inputFolder number=Nim starting=i01 use");
        roiManager("Open", inputFolderRM+"\\RoiSet.zip");
        roiManager("Multi Measure");
        //roiManager("Delete");

for(k=0;k<Nim;k++){
    ds1[k]= getResult("StdDev"+1,nResults-Nim+k);
    ds2[k]= getResult("StdDev"+2,nResults-Nim+k);
    .
    .
    .
    ds19[k]= getResult("StdDev"+19,nResults-Nim+k);
    ds20[k]= getResult("StdDev"+20,nResults-Nim+k);

    media1[k]= getResult("Mean"+1,nResults-Nim+k);
    media2[k]= getResult("Mean"+2,nResults-Nim+k);
    .
    .
    .
    media19[k]= getResult("Mean"+19,nResults-Nim+k);
    media20[k]= getResult("Mean"+20,nResults-Nim+k);
}
//for(k=0;k<Nim;k++){print(media1[k],ds1[k]);}

        roiManager("Translate", -40,0);
        roiManager("Multi Measure");

for(k=0;k<Nim;k++){
    mediafondo1[k]= getResult("Mean"+1,nResults-Nim+k);
    mediafondo2[k]= getResult("Mean"+2,nResults-Nim+k);
    .
    .
    .
    mediafondo19[k]= getResult("Mean"+19,nResults-Nim+k);

```

```

    mediafondo20[k]= getResult("Mean"+20,nResults-Nim+k);

    dsfondo1[k]= getResult("StdDev"+1,nResults-Nim+k);
    dsfondo2[k]= getResult("StdDev"+2,nResults-Nim+k);
    .
    .
    .
    dsfondo19[k]= getResult("StdDev"+19,nResults-Nim+k);
    dsfondo20[k]= getResult("StdDev"+20,nResults-Nim+k);
}

roiManager("Delete");
roiManager("Open", inputFolderRM+"\\RoiSet.zip");
roiManager("Translate", 40,0);
roiManager("Multi Measure");

for(k=0;k<Nim;k++){
    mediafondo1[k]= (getResult("Mean"+1,nResults-Nim+k)+mediafondo1[k])/2;
    mediafondo2[k]= (getResult("Mean"+2,nResults-Nim+k)+mediafondo2[k])/2;
    .
    .
    .
    mediafondo19[k]= (getResult("Mean"+19,nResults-Nim+k)+mediafondo19[k])/2;
    mediafondo20[k]= (getResult("Mean"+20,nResults-Nim+k)+mediafondo20[k])/2;

    dsfondo1[k]= (getResult("StdDev"+1,nResults-Nim+k)+dsfondo1[k])/2;
    dsfondo2[k]= (getResult("StdDev"+2,nResults-Nim+k)+dsfondo2[k])/2;
    .
    .
    .
    dsfondo19[k]= (getResult("StdDev"+19,nResults-Nim+k)+dsfondo19[k])/2;
    dsfondo20[k]= (getResult("StdDev"+20,nResults-Nim+k)+dsfondo20[k])/2;
}

//posición del máx evaluados a través de la máx desv est del valor de píxel evaluado en una ROI centrada en el máximo de cada punto.
planos_en_foco=newArray(20);

planos_en_foco[0]=posmaxOfArray(media1) + i0;
planos_en_foco[1]=posmaxOfArray(media2) + i0;
.
.
.
planos_en_foco[18]=posmaxOfArray(media19) + i0;
planos_en_foco[19]=posmaxOfArray(media20) + i0;

print("Posición de los planos en foco para cada bola (plano del máximo VP)");
Array.print(planos_en_foco);
print("");

//CALCULO DE LA SDNR EN CADA PUNTO Y PLANO

    for(i=0;i<Nim;i++){
        DSNR1[i]= (media1[i]-mediafondo1[i])/dsfondo1[i];
        DSNR2[i]= (media2[i]-mediafondo2[i])/dsfondo2[i];
        .
        .
        .
        DSNR19[i]= (media19[i]-mediafondo19[i])/dsfondo19[i];
        DSNR20[i]= (media20[i]-mediafondo20[i])/dsfondo20[i];
    }

//max valor sdnr
pmax=newArray(20);

pmax[0]=maxOfArray(DSNR1) ;
pmax[1]=maxOfArray(DSNR2) ;

```

```

.
.
.
pmax[18]=maxOfArray(DSNR19) ;
pmax[19]=maxOfArray(DSNR20) ;

for(i=0;i<Nim;i++){
    DSNR1[i]=DSNR1[i]/pmax[0];
    .
    .
    .
    DSNR19[i]=DSNR19[i]/pmax[18];
    DSNR20[i]=DSNR20[i]/pmax[19];
}

//Ajuste gaussiano de las DSNR.
//imageJ usa la siguiente fórmula para la gaussiana:
// $y = a + (b-a) \cdot \exp(-(x-c)^2 / (2 \cdot d^2))$ 
//la relación entre d y la FWHM es:  $2 \cdot \text{pow}(2 \cdot \log(2), 0.5) \cdot d$ 
//print("Ajustes gaussianos de las DSNRs de cada punto");

FWHM=newArray(20);
RRR=newArray(20);
pC=newArray(20);

Fit.doFit("Gaussian", x, DSNR1);
FWHM[0] = 2*pow(2*log(2),0.5)*Fit.p(3);
RRR[0]=Fit.rSquared;
pC[0] = Fit.p(3);

Fit.doFit("Gaussian", x, DSNR2);
FWHM[1] = 2*pow(2*log(2),0.5)*Fit.p(3);
RRR[1]=Fit.rSquared;
pC[1] = Fit.p(3);
.
.
.

Fit.doFit("Gaussian", x, DSNR19);
FWHM[18] = 2*pow(2*log(2),0.5)*Fit.p(3);
pC[18] = Fit.p(3);
RRR[18]=Fit.rSquared;

Fit.doFit("Gaussian", x, DSNR20);
FWHM[19] = 2*pow(2*log(2),0.5)*Fit.p(3);
pC[19] = Fit.p(3);
RRR[19]=Fit.rSquared;

//escribimos todos los resultados en un fichero.
f=File.open("");

for(k=0;k<20;k++){
    print(f, "bola " + d2s(k+1,0));
    print(f,"imagen" + "\t" + "VMbola" + "\t" + "DEbola" + "\t" + "VMfondo" + "\t" + "DEfondo" + "\t" + "DSNR");
    for (i=0; i<Nim; i++) {
        if(k==0) print(f,d2s(i+1,0) + "\t" + d2s(media1[i],4) + "\t" + d2s(ds1[i],4) + "\t" + d2s(mediafondo1[i],4) + "\t" + d2s(dsfondo1[i],4) +
"\t" + d2s(DSNR1[i],4));
        if(k==1) print(f,d2s(i+1,0) + "\t" + d2s(media2[i],4) + "\t" + d2s(ds2[i],4) + "\t" + d2s(mediafondo2[i],4) + "\t" + d2s(dsfondo2[i],4) +
"\t" + d2s(DSNR2[i],4));
        .
        .
        .
        if(k==18) print(f,d2s(i+1,0) + "\t" + d2s(media19[i],4) + "\t" + d2s(ds19[i],4) + "\t" + d2s(mediafondo19[i],4) + "\t" +
d2s(dsfondo19[i],4) + "\t" + d2s(DSNR19[i],4));
        if(k==19) print(f,d2s(i+1,0) + "\t" + d2s(media20[i],4) + "\t" + d2s(ds20[i],4) + "\t" + d2s(mediafondo20[i],4) + "\t" +
d2s(dsfondo20[i],4) + "\t" + d2s(DSNR20[i],4));
    }
}

```

```

    }
    print(f, "\n");
}

print(f, "Bola, Posición del máximo, FWHM del ajuste gaussiano para cada bola, R del ajuste");
for(i=0; i<20; i++){
    print(f, d2s(i+1,0) + "\t" + d2s(planos_en_foco[i],0) + "\t" + d2s(FWHM[i],4) + "\t" + d2s(RRR[i],4));
}
File.close(f);

////////////////////////////////////
//definición de funciones

function posmaxOfArray(array) {
    minval = array[0];
    maxval = array[0];
    plano=0;
    for(i=1; i<array.length; i++) {
        if ( array[i] < minval ) minval=array[i]; // A new minimum
        if ( array[i] > maxval ) {
            maxval=array[i]; // A new maximum
            plano=i;
        }
    }
    return plano;
}

function maxOfArray(array) {
    minval = array[0];
    maxval = array[0];
    plano=0;
    for(i=1; i<array.length; i++) {
        if ( array[i] < minval ) minval=array[i]; // A new minimum
        if ( array[i] > maxval ) maxval=array[i]; // A new maximum
    }
    return maxval;
}

```

7.2.2. Cálculo MTF-XY

Para el cálculo de la MTF XY, definen los perfiles y el ángulo aproximado de inclinación que debe ser de entre 3 y 6 grados. Después se generan los perfiles y se ordenan. Por último se realiza el cálculo de la MTF.

```

////////////////////////////////////
//MTF (LSF)
////////////////////////////////////

// Número de perfiles
NF=40;
NC=84;
//perfiles en eje x:
coord = newArray(NF*NC);
profile = newArray(NF*NC);
theta=-3.5;
//perfil
for(i=0; i<NF; i++) {
    makeLine(0,i,NC-1,i);
    profile_i=getProfile();
    //cálculo de las coordenadas correspondientes
    for(j=0; j<NC; j++) {
        coord[NC*i+j] = j - i*tan(theta*PI/180);
    }
}

```

```

        profile[NC*i+j] = profile_if[j]-995;
    }
}
///ordenar el perfil
x = newArray(NF*NC);
y = newArray(NF*NC);
for(i=0;i<NF*NC;i++) {
    if(i>=1){
        n=x[i-1];
    } else
        n=-1;
    dif=1000;
    for (j=0; j<NF*NC; j++){
        if(coord[j]>n && abs(coord[j]-n)<dif){
            dif=abs(coord[j]-n);
            nmin=j ;
        }
    }
    x[i] = coord[nmin];
    y[i] = profile[nmin];
}
//suavizar
xs=newArray(NC-1);
ys=newArray(NC-1);
for(i=0;i<xs.length;i++) {
    xs[i]=i;
    nn=0;
    for (j=0; j<NC*NF; j++){
        if(x[j]<=(xs[i]+1) && x[j]>(xs[i])){
            ys[i]=(ys[i]+y[j]);
            nn++;
        }
    }
    ys[i]=ys[i]/nn;
}
//guardar perfil ordenador en fichero
f=File.open("");
for(i=0;i<xs.length;i++) {
    print(f,d2s(xs[i],4)+" "+d2s(ys[i],4));
}
}
///mtf-alejandro
pixel=0.105;
FN=1/(2*pixel) ;
fbineado=1; //32 pixels en roi, tomamos 32 puntos para perfil
delta=pixel/(fbineado);
L=xs.length;
n=L;
n=n-1;
//Set all bits after the leftmost set bit. Below solution works only if integer is 32 bits
n = n | (n >> 1);
n = n | (n >> 2);
n = n | (n >> 4);
n = n | (n >> 8);
n = n | (n >> 16);
n = n | (n >> 32);
NFFT= n + 1;
//correcciones
for(i=0;i<L;i++) {
    ys[i] = ys[i];
    xs[i] = xs[i]*pixel;
}
LF=NFFT/2+1;
freq = newArray(LF);
for(i=0;i<LF;i++) {
    freq[i]=1/(2*delta)*i/LF;
}

```

```

MTF = newArray(NFFT);
for (k = 0; k < NFFT; k++) {
    sumreal = 0;
    sumimag = 0;
    for (t = 0; t < L; t++) {
        angle = 2 * 3.1416 * t * k / NFFT;
        sumreal = sumreal + ys[t] * cos(angle);
        sumimag = sumimag - ys[t] * sin(angle);
    }
    MTF[k] = sqrt(sumreal*sumreal + sumimag*sumimag) / L;
}

FMTF = newArray(LF);
for (i = 0; i < LF; i++) {
    FMTF[i] = MTF[i];
}

//guardar perfil ordenador en fichero
Plot.create("Simple Plot", "X", "Y", freq, FMTF);
selectImage(1);

```

7.2.3. Cálculo de la resolución-Z

Para el cálculo de la MTF en la dirección Z, en primer lugar se define un ROI rectangular que incluya la parte del hilo de interés. Se realiza una medida de los valores de pixel del ROI. En segundo lugar se selecciona el plano 10, se mide el tamaño del pixel y el usuario selecciona el punto del hilo con mayor intensidad. A partir de este punto se redefine un ROI rectangular, sobre el que se busca la posición del pixel con un valor de pixel máximo y se guarda su posición. Después se abre el plano 40, se mide el tamaño de pixel y se vuelve a buscar el valor de pixel máximo en el mismo ROI rectangular y se guarda su posición. A partir de las coordenadas de los dos puntos en los planos 10 y 40 se calcula el ángulo de la inclinación del hilo en el plano XY.

En tercer lugar se toma un plano intermedio (el 30) y con ayuda del usuario se busca el punto en foco, se dibuja un roi rectangular, se mide el fondo y se desplaza el roi para medir en la zona del hilo. Se ajusta el fondo a un polinomio, y se sustrae el fondo de la imagen del hilo. Sobre esta última imagen se realizan dos líneas y se calcula la inclinación del hilo en la dirección Z.

```

////////////////////////////////////
//Cálculo de la resolución Z - DBT
// v1.0 - Noviembre 2015
// Universidad Complutense de Madrid
// Física Médica
////////////////////////////////////

L= 50;           //largo de la ROI en mm para computar PSFZ
D = 10;          //ancho de la ROI en mm para computar PSFZ
dalfa = 20       // ancho en pixeles usado para calcular alfa (prop to rango angular e intensidad señal 20 para 25um, 40 para 50um y
100um)
//*Ojo: ver que el ROI sobre el hilo se crea con el ángulo correcto, hacer más estrecho "dalfa" si no.
grad=2;          // grado polinomio al que se ajusta el fondo

```

```

run("Set Measurements...", "area standard deviation min and max gray value centroid mean");

//*****CÁLCULO DE LA INCLINACIÓN EN PROFUNDIDAD DEL HILO - BETA*****//
BX=newArray(2);
BY=newArray(2);
BZ=newArray(2);
setSlice(10);
getPixelSize(unit,w_px,h_px);
print("pixel10: " + w_px);
waitForUser("Marcar con una ROI puntual el centro del hilo de MAYOR intensidad");
roiManager("Add");
run("Measure");
xb_mm = getResult("X",nResults-1);
yb_mm = getResult("Y",nResults-1);
xi=(xb_mm-0.4*L)/w_px;
yi=(yb_mm-0.5*D)/w_px;
xf=2.2*L/w_px;
yf=2*D/h_px;

makeRectangle(xi,yi,xf,yf);
roiManager("Add");
run("Copy");
run("Internal Clipboard");
rename("Plano 10");
getRawStatistics(nPixels, mean, min, max);
run("Find Maxima...", "noise="+max+" output=[Point Selection]");
getSelectionBounds(x, y, w, h);
print("coordinates="+x+" "+y+"", value="+getPixel(x,y));
BX[0]=w_px*x;
BY[0]=w_px*y;
BZ[0]=10;
close("Plano 10")

setSlice(40);
run("Clear Results")
getPixelSize(unit,w_px,h_px);
print("pixel40: " + w_px);
makeRectangle(xi,yi,xf,yf);
roiManager("Add");
run("Copy");
run("Internal Clipboard");
rename("Plano 40");
getRawStatistics(nPixels, mean, min, max);
run("Find Maxima...", "noise="+max+" output=[Point Selection]");
getSelectionBounds(x, y, w, h);
BX[1]=w_px*x;
BY[1]=w_px*y;
BZ[1]=40;
BL=sqrt((BX[1]-BX[0])*(BX[1]-BX[0])+(BY[1]-BY[0])*(BY[1]-BY[0]));
close("Plano 40")
BETA=atan(30/BL)*180/3.141592625;
print("beta: " + BETA);

//*****BUSCAR CENTRO DEL HILO, AYUDA DEL USUARIO*****//
setSlice(30);
rename("Plano");
getPixelSize(unit,w_px,h_px);
print("pixel: " + w_px);
print("grado polinomio: " + grad);
waitForUser("Marcar con una ROI puntual el centro del hilo");
roiManager("Add");
run("Measure");
x_mm = getResult("X",nResults-1);
y_mm = getResult("Y",nResults-1);

//*****INTERNAL CLIPBOARD DEL HILO*****//

```

```

selectImage("Plano");
xi=(x_mm-0.5*L)/w_px;
yi=(y_mm-0.5*D)/w_px;
xf=L/w_px;
yf=D/h_px;
makeRectangle(xi,yi,xf,yf);
roiManager("Add");
run("Copy");
run("Internal Clipboard");
rename("Hilo");

//*****INTERNAL CLIPBOARD DEL FONDO*****//
selectImage("Plano");
xibg=(x_mm-0.5*L)/w_px;
yibg=(y_mm-2*D)/w_px;
xf=L/w_px;
yf=D/h_px;
makeRectangle(xibg,yibg,xf,yf);
roiManager("Add");
run("Copy");
run("Internal Clipboard");
rename("Bg");

//*****QUITAR EL FONDO - POLYNOMIAL FIT*****//
selectImage("Bg");
run("Polynomial Surface Fit",grad);
rename("Poly Bg");
imageCalculator("Subtract create", "Hilo", "Poly Bg")
rename("Limpio - Poly")
close("Bg")
close("Poly Bg")
close("Hilo")

//*****CÁLCULO DE LA INCLINACIÓN EN PLANO DEL HILO - ALFA*****//
selectImage("Limpio - Poly");
W = getWidth;
H = getHeight;
makeLine(W/2+dalfa, 0,W/2-dalfa, H)
profile_a=getProfile();
makeLine(W/2-dalfa, 0,W/2+dalfa, H)
profile_b=getProfile();
amax =posmaxOfArray(profile_a);
bmax =posmaxOfArray(profile_b);
halfa=abs(amax-bmax);
pend=halfa/(2*dalfa);
alfa=atan(pend)*180/3.14159265;
offset=amax-(W/2+dalfa)*pend;
print("alfa: " + alfa);

//*****CÁLCULO DEL ROI SOBRE HILO*****//
makeLine(0,offset,W/2-dalfa, bmax,W/2+dalfa, amax,W,W*pend+offset)
profile_ROI=getProfile();
Plot.create("Perfiles", "Pixel", "PV", profile_ROI);

//*****TRANSFORMACIÓN A PSF*****//
distancias=newArray(profile_ROI.length);
PSF=newArray(profile_ROI.length);

xmax= posmaxOfArray(profile_ROI);
for (i=0; i<distancias.length; i++){
    distancias[i]=w_px*(i-xmax)*tan(BETA*3.14159265/180);
}
Array.getStatistics(profile_ROI, min, max,mean, stdDev)
for (i=0; i<PSF.length; i++){
    PSF[i]=profile_ROI[i]/max;
}

```



```

//*****AJUSTE GAUSSIANO - ESTIMACIÓN FWHM*****//
Fit.doFit("Gaussian", distancias, PSF);
FWHM = 2*pow(2*log(2),0.5)*Fit.p(3);
R2=Fit.rSquared;
Fit.plot ;
print("fwhm: " + FWHM);
print("r2: " + R2);

//*****FUNCIONES*****//
function posmaxOfArray(array) {
    minval = array[0];
    maxval = array[0];
    plano=0;
    for(i=1; i<array.length; i++) {
        if ( array[i] < minval ) minval=array[i]; // A new minimum
        if ( array[i] > maxval ){
            maxval=array[i]; // A new maximum
            plano=i;
        }
    }
    return plano;
}

```

7.3. APÉNDICE 3. OTRAS CONTRIBUCIONES

Autores: M Castillo-García, A Rodríguez-Ruiz, M Chevalier, D García Pinto.

Título: Quality control in digital breast tomosynthesis: the need for standardization.

Tipo de participación: Oral

Congreso: European Congress of Radiology

Lugar celebración: VIENNA

Fecha: 2017

Autores: A Rodríguez-Ruiz, M Castillo, J Garayoa, M Chevalier.

Título: Technical performance of breast tomosynthesis systems: more results.

Tipo de participación: Oral

Congreso: 1st European Congress of Medical Physics

Lugar celebración: ATENAS

Fecha: 01-09-2016

Autores: A Rodríguez-Ruiz, M Castillo García, M Chevalier.

Título: Results of quality control of three digital breast tomosynthesis systems in the clinical environment.

Tipo de participación: Oral

Congreso: European Congress of Radiology

Lugar celebración: VIENNA

Fecha: 2016

Autores: M. Castillo, J. Garayoa, I. Mahillo, N. Amallal J. Valverde, C. Estrada, A. Tejerina, O. Benítez, M. Chevalier.

Título: imagen mamográfica sintetizada (c-view) versus imagen convencional: resultados de un estudio clínico.

Tipo de participación: Poster

Congreso: 2º CONGRESO DE LA MAMA

Lugar celebración: MADRID

Fecha: 2015

Autores: J. Garayoa, I. Hernández Girón, M. Castillo, J. Valverde, M. Chevalier.

Título: Digital Breast Tomosynthesis: Image Quality and Dose Saving of the Synthesized Image.

Tipo de participación: Oral

Congreso: MIPS Medical Image Perception Society

Lugar celebración: GANTE

Fecha: 06-2015

Autores: J. Garayoa, M. Castillo, A. Rodríguez, J. Valverde y M. Chevalier.

Título: Ensayo de pruebas específicas para el control de calidad de los equipos de tomosíntesis digital de mama.

Tipo de participación: Oral

Congreso: 4º CONGRESO CONJUNTO SEPR Y SEFM 2015

Lugar celebración: VALENCIA

Fecha: 2015

Autores: J. Garayoa, M. Castillo, J. Valverde y M. Chevalier.

Título: Breast tomosynthesis: dose saving and image quality of the synthesized image.

Tipo de participación: Poster

Congreso: European Congress of Radiology

Lugar celebración: VIENNA

Fecha: 2014

Autores: J. Garayoa, M. Castillo, J. Valverde y M. Chevalier.

Título: Tomosíntesis de mama: ahorro de dosis y calidad de imagen de la imagen sintética.

Tipo de participación: Oral

Congreso: 1º CONGRESO DE LA MAMA

Lugar celebración: MADRID

Fecha: 2013

Autores: M. Castillo, J. Garayoa, M. Chevalier, A. Calzado y J. Valverde.

Título: Dosis glandular en exámenes de tomosíntesis de mama: estudio preliminar con una muestra de pacientes.

Tipo de participación: Póster

Congreso: 3º CONGRESO CONJUNTO SEPR Y SEFM 2013

Lugar celebración: CACERES

Fecha: 06-2013

8. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Dobbins JT 3rd, Godfrey DJ. Digital x-ray tomosynthesis: current state of the art and clinical potential. *Phys. Med. Biol.* 2003 48(19):R65-106.
- ² Dobbins JT 3rd. Tomosynthesis imaging: At a translational crossroads. *Med. Phys.* 2009 36(6):1956-67. DOI:10.1118/1.3120285.
- ³ Johns PC, Yaffe MJ. X-ray characterisation of normal and neoplastic breast tissues. *Phys. Med. Biol.* 1987 32(6):675-95.
- ⁴ McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 15(6):1159-69. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-06-0034.
- ⁵ Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med.* 2007 356(3):227-36. DOI:10.1056/NEJMoa062790.
- ⁶ Stewart BW, Wild CP, editores. *World Cancer Report 2014*. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer: 2014
- ⁷ Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013 49(6):1374-403. DOI:10.1016/j.ejca.2012.12.027. DOI:10.1016/j.ejca.2012.12.027.
- ⁸ Njor S, Nyström L, Moss S, Paci E, Broeders M, Segnan N et al. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence based mortality studies. *J Med. Screen.* 2012 19 Suppl 1:33-41. DOI:10.1258/jms.2012.012080.
- ⁹ Álvarez Benito M y Segura Benedicto A. Programas de cribado mamográfico: ¿los beneficios justifican los riesgos?. *Rev. Fis. Med.* 2011 12(2):119-122.
- ¹⁰ Andersson I, Ikeda DM, Zackrisson S, Ruschin M, Svahn T, Timberg P et al. Breast tomosynthesis and digital mammography: a comparison of breast cancer visibility and BI-RADS® classification in a population of cancers with subtle mammographic findings. *Eur. Radiol.* 2008 18(12):2817-25. DOI:10.1007/s00330-008-1076-9.
- ¹¹ Gur D, Abrams GS, Chough DM, Ganott MA, Hakim CM, Perrin RL et al. Digital breast tomosynthesis: observer performance study. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 193(2):586-91. DOI:10.2214/AJR.08.2031.
- ¹² Gennaro G, Toledano A, di Maggio C, Baldan E, Bezzon E, La Grassa M et al. Digital breast tomosynthesis versus digital mammography: a clinical performance study. *Eur Radiol.* 2010 20(7):1545-53. DOI:10.1007/s00330-009-1699-5.
- ¹³ Gennaro G, Hendrick RE, Ruppel P, Chersevani R, di Maggio C, La Grassa M et al. Performance comparison of single-view digital breast tomosynthesis plus single-view digital mammography with two-view digital mammography. *Eur Radiol.* 2013 23(3):664-72. DOI:10.1007/s00330-012-2649-1.
- ¹⁴ Svahn T, Andersson I, Chakraborty D, Svensson S, Ikeda D, Förnvik D et al. The diagnostic accuracy of dual-view digital mammography, single-view breast tomosynthesis and a dual-view combination of breast tomosynthesis and digital mammography in a free-response observer performance study. *Radiat Prot Dosimetry.* 2010 139(1-3):113-7. DOI:10.1093/rpd/ncq044.
- ¹⁵ Wallis MG, Moa E, Zanca F, Leifland K, Danielsson M. Two-view and single-view tomosynthesis versus full-field digital mammography: high-resolution X-ray imaging observer study. *Radiology.* 2012 262(3):788-96. DOI:10.1148/radiol.11103514.
- ¹⁶ Michell MJ, Iqbal A, Wasan RK, Evans DR, Peacock C, Lawinski CP et al. A comparison of the accuracy of film-screen mammography, full-field digital mammography, and digital breast tomosynthesis. *Clin Radiol.* 2012 67(10):976-81. DOI:10.1016/j.crad.2012.03.009.
- ¹⁷ Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology.* 2013 267(1):47-56. DOI:10.1148/radiol.12121373.
- ¹⁸ Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, Caumo F, Pellegrini M, Brunelli S et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol.* 2013 14(7):583-9. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70134-7.
- ¹⁹ Niklason LT, Christian BT, Niklason LE, Kopans DB, Castleberry DE, Opsahl-Ong BH et al. Digital tomosynthesis in breast imaging. *Radiology* 1997 205(2):399-406.

-
- ²⁰ Sechopoulos I. A review of breast tomosynthesis. Part I. The image acquisition process. *Med. Phys.* 2013 40(1):014301. DOI:10.1118/1.4770279.
- ²¹ Kolitsi Z, Panayiotakis G, Anastassopoulos V, Scodras A, Pallikarakis N. A multiple projection method for digital tomosynthesis. *Med. Phys.* 1992 19(4):1045-50. DOI:10.1118/1.596822.
- ²² Marshall NW, Bosmans H. Measurements of system sharpness for two digital breast tomosynthesis systems. *Phys. Med. Biol.* 2012 21:57(22):7629-50. DOI:10.1088/0031-9155/57/22/7629.
- ²³ Hu YH, Zhao B, Zhao W. Image artifacts in digital breast tomosynthesis: Investigation of the effects of system geometry and reconstruction parameters using a linear system approach. *Med. Phys.* 2008 35(12):5242-52. DOI:10.1118/1.2996110.
- ²⁴ Hu YH, Zhao W, Mertelmeier T, Ludwig J. Image artifact in digital breast tomosynthesis and its dependence on system and reconstruction parameters. In *International Workshop on Digital Mammography 2008 July* (pp. 628-634). Springer Berlin Heidelberg.
- ²⁵ Ren B, Wu T, Smith A, Ruth C, Niklason L, Jing Z et al. The dependence of tomosynthesis imaging performance on the number of scan projections. In *Proceedings of the 8th International Workshop on Digital Mammography* (Springer Berlin Heidelberg, Manchester, 2006), pp. 517–524.
- ²⁶ Mainprize JG, Bloomquist AK, Kempston MP, Yaffe MJ. Resolution at oblique incidence angles of a flat panel imager for breast tomosynthesis. *Med. Phys.* 2006 33(9):3159-64. DOI:10.1118/1.2241994.
- ²⁷ Lu Y, Chan HP, Wei J, Goodsitt M, Carson PL, Hadjiiski L et al. Image quality of microcalcifications in digital breast tomosynthesis: Effects of projection-view distributions. *Med. Phys.* 2011 38(10):5703-12. DOI:10.1118/1.3637492.
- ²⁸ Lu Y, Chan HP, Wei J, Hadjiiski LM. A diffusion-based truncated projection artifact reduction method for iterative digital breast tomosynthesis reconstruction. *Phys. Med. Biol.* 2013 58(3):569-87. DOI:10.1088/0031-9155/58/3/569.
- ²⁹ Zhou J, Zhao B, Zhao W. A computer simulation platform for the optimization of a breast tomosynthesis system. *Med. Phys.* 2007 34(3):1098-109. DOI:10.1118/1.2558160.
- ³⁰ Wu T, Moore RH, Rafferty EA, Kopans DB. A comparison of reconstruction algorithms for breast tomosynthesis. *Med. Phys.* 2004 31(9):2636-47. DOI:10.1118/1.1786692.
- ³¹ Sechopoulos I, Ghetti C. Optimization of the acquisition geometry in digital tomosynthesis of the breast. *Med. Phys.* 2009 36(4):1199-207. DOI:10.1118/1.3090889.
- ³² Reiser I, Nishikawa RM. Task-based assessment of breast tomosynthesis: effect of acquisition parameters and quantum noise. *Med Phys* 2010 37(4):1591-600. DOI:10.1118/1.3357288.
- ³³ Hadjipanteli A, Elangovan P, Mackenzie A, Padraig L T, Wells K, Dance D R et al. The effect of system geometry and dose on the threshold detectable calcification diameter in 2D-mammography and digital breast tomosynthesis. *Phys. Med. Biol.* 2017 62(3):858-877. DOI:10.1088/1361-6560/aa4f6e.
- ³⁴ Chawla AS, Lo JY, Baker JA, Samei E. Optimized image acquisition for breast tomosynthesis in projection and reconstruction space. *Med. Phys.* 2009 36(11):4859-69. DOI:10.1118/1.3231814.
- ³⁵ Young S, Bakic PR, Myers KJ, Jennings RJ, Park S. A virtual trial framework for quantifying the detectability of masses in breast tomosynthesis projection data. *Med. Phys.* 2013 40(5):051914. DOI:10.1118/1.4800501.
- ³⁶ Feng SS, D'Orsi CJ, Newell MS, Seidel RL, Patel B, Sechopoulos I. X-ray scatter correction in breast tomosynthesis with a precomputed scatter map library. *Med. Phys.* 2014 41(3):031912. DOI:10.1118/1.4866229.
- ³⁷ Diaz O, Dance DR, Young KC, Elangovan P, Bakic PR, Wells K. Estimation of scattered radiation in digital breast tomosynthesis. *Phys. Med. Biol.* 2014 7:59(15):4375-90. DOI:10.1088/0031-9155/59/15/4375.
- ³⁸ Wu G, Mainprize JG, Boone JM, Yaffe MJ. Evaluation of scatter effects on image quality for breast tomosynthesis. *Med. Phys.* 2009 36(10):4425-32. DOI:10.1118/1.3215926.
- ³⁹ Sechopoulos I. A review of breast tomosynthesis. Part II. Image reconstruction, processing and analysis, and advanced applications. *Med. Phys.* 2013 40(1):014302. DOI:10.1118/1.4770281.
- ⁴⁰ Mertelmeier T, Orman J, Haerer W, Dudam MK. Optimizing filtered backprojection reconstruction for a breast tomosynthesis prototype device. *Proc. SPIE 6142, Medical Imaging 2006: Physics of Medical Imaging*, 61420F. DOI:10.1117/12.651380.
- ⁴¹ Zhao B, Zhao W. Three-dimensional linear system analysis for breast tomosynthesis. *Med. Phys.* 2008 35(12):5219-32. DOI:10.1118/1.2996014.
- ⁴² Zhao B, Zhou J, Hu YH, Mertelmeier T, Ludwig J, Zhao W. Experimental validation of a three-dimensional linear system model for breast tomosynthesis. *Med. Phys.* 2009 36(1):240-51. DOI:10.1118/1.3040178.

-
- ⁴³ Orman J, Mertelmeier T, Haerer W. Adaptation of image quality using various filter setups in the filtered backprojection approach for digital breast tomosynthesis. In *Proceedings of the 8th International Workshop on Digital Mammography* (Springer Berlin Heidelberg, Manchester, 2006), pp. 175–182.
- ⁴⁴ Gordon R, Bender R, Herman GT. Algebraic reconstruction techniques (ART) for three-dimensional electron microscopy and x-ray photography. *J Theor Biol.* 1970 29(3):471-81.
- ⁴⁵ Andersen AH, Kak AC. Simultaneous algebraic reconstruction technique (SART): A superior implementation of the ART algorithm. *Ultrason Imaging.* 1984 6(1):81-94. DOI:10.1177/016173468400600107.
- ⁴⁶ Gilbert P. Iterative methods for the three-dimensional reconstruction of an object from projections. *J Theor Biol.* 1972 36(1):105-17.
- ⁴⁷ Chen Y, Lo JY, Dobbins JT 3rd. Impulse response analysis for several digital tomosynthesis mammography reconstruction algorithms. *Int J Funct Inform Personal Med.* 2008 1(2):189-204. DOI:10.1504/IJFIPM.2008.020187.
- ⁴⁸ Lange K, Fessler JA. Globally convergent algorithms for maximum a posteriori transmission tomography. *IEEE Trans Image Process.* 1995 4(10):1430-8. DOI:10.1109/83.465107
- ⁴⁹ Wu T, Stewart A, Stanton M, McCauley T, Phillips W, Kopans DB et al. Tomographic mammography using a limited number of low-dose cone-beam projection images. *Med. Phys.* 2003 30(3):365-80. DOI:10.1118/1.1543934
- ⁵⁰ Wu T, Zhang J, Moore R, Rafferty E, Kopans D, Meleis W et al. Digital tomosynthesis mammography using a parallel maximum-likelihood reconstruction method. *Proc. SPIE 5368, Medical Imaging 2004: Physics of Medical Imaging*, 1. doi:10.1117/12.534446.
- ⁵¹ Strudley CJ, Young KC, Looney P, Gilbert FJ. Development and experience of quality control methods for digital breast tomosynthesis systems. *Br J Radiol.* 2015 88(1056):20150324. DOI:10.1259/bjr.20150324.
- ⁵² European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services (EUREF). Protocol for the quality control of the physical and technical aspects of digital breast tomosynthesis systems. Version 1.0. 2015 <<http://www.euref.org/european-guidelines/physico-technical-protocol#breasttomo>> [Consultado 15/02/2017]
- ⁵³ Maki A, Mainprize J, Mawdsley G, Yaffe M. Quality Control of Breast Tomosynthesis for a Screening Trial: Preliminary Experience. In: Tingberg A, Lång K, Timberg P. (eds) *Breast Imaging. IWDMM 2016. Lecture Notes in Computer Science*, vol 9699. Springer, Cham.
- ⁵⁴ Mainprize JG, Wang X, Yaffe MJ. The effect of lag on image quality for a digital breast tomosynthesis system. *Proc. SPIE 7258, Medical Imaging 2009: Physics of Medical Imaging*, 72580R. doi:10.1117/12.811889.
- ⁵⁵ *Handbook of Medical Imaging, Volume 1. Physics and Psychophysics.* Eds: Richard L. Van Metter, Jacob Beutel and Harold L. Kundel. SPIE Press Monograph Vol. PM79/SC (Bellingham, WA, EE.UU.). ISBN-13: 978-0819477729. (2000)
- ⁵⁶ Samei E, Flynn MJ, Reimann DA. A method for measuring the presampled MTF of digital radiographic systems using an edge test device. *Med. Phys.* 1998 25(1):102-13. DOI:10.1118/1.598165.
- ⁵⁷ Bakic PR, Albert M, Brzakovic D, Maidment A D, Mammogram synthesis using a 3D simulation. I. Breast tissue model and image acquisition simulation. *Med. Phys.* 2002 29(9):2131-9. DOI:10.1118/1.1501143.
- ⁵⁸ Bliznakova K, Bliznakov Z, Bravou V, Kolitsi Z, Pallikarakis N. A three-dimensional breast software phantom for mammography simulation. *Phys. Med. Biol.* 2003 48(22):3699-719.
- ⁵⁹ Park S, Jennings R, Liu H, Badano A, Myers K. A statistical, task-based evaluation method for three-dimensional x-ray breast imaging systems using variable-background phantoms. *Med. Phys.* 2010 37(12):6253-70. DOI:10.1118/1.3488910.
- ⁶⁰ Carton A-K, Bakic P, Ullberg C, Derand H, Maidment ADA. Development of a physical 3D anthropomorphic breast phantom. *Med. Phys.* 2011 38(2):891-6. DOI:10.1118/1.3533896.
- ⁶¹ Kiarashi N, Nolte AC, Sturgeon GM, Segars WP, Ghatge SV, Nolte LW et al. Development of realistic physical breast phantoms matched to virtual breast phantoms based on human subject data. *Med. Phys.* 2015 42(7):4116-26. DOI:10.1118/1.4919771.
- ⁶² Cockmartin L, Marshall N, Zhang G, Lemmens K, Shaheen E, Van Ongeval C et al. Design and application of a structured phantom for detection performance comparison between breast tomosynthesis and digital mammography. *Phys. Med. Biol.* 2017 62(3):758-780. DOI:10.1088/1361-6560/aa5407.
- ⁶³ Metz CE. ROC methodology in radiologic imaging. *Invest Radiol.* 1986 21(9):720-33.
- ⁶⁴ Barrett HH, Yao J, Rolland JP, Myers KJ. Model observers for assessment of image quality. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 90(21):9758-65.

-
- ⁶⁵ Eckstein MP, Abbey CK, Bochud FO. A practical guide to model observers for visual detection in synthetic and natural noisy images. In: Van Metter RL, Beutel J, Kundel HL, editors. Handbook of Medical Imaging. Physics and Psychophysics, Vol. 1. Washington, USA: SPIE-The international society for optical engineering 2000 595–628.
- ⁶⁶ International Commission on Radiological Protection. The 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. Ann ICRP 2007 37:1–332
- ⁶⁷ Hendrick RE. Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies. Radiology. 2010 257(1):246-53. DOI:10.1148/radiol.10100570
- ⁶⁸ Chakrabarti K, Ochs R, Pennello G, Samuelson F (2010) FDA executive summary: meeting of the radiological devices advisory panel. Gaithersburg, MD: Food and Drug Administration.
- ⁶⁹ International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Patient dosimetry for X rays used in medical imaging. ICRU Report No. 74, 5, 1-116. 2005
- ⁷⁰ European Commission (1996) European protocol on dosimetry in mammography. European Commission, Luxembourg
- ⁷¹ European Commission. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth ed. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L et al. editors. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities: 2006. 416 p
- ⁷² Sociedad Española de Física Médica-Sociedad Española de Protección Radiológica-Sociedad Española de Radiología. Protocolo Español de Control de Calidad en Radiodiagnóstico. Revisión 2011. Senda Editorial, S.A. (2102).
- ⁷³ Organización Internacional de Energía Atómica (OIEA). Dosimetry in Diagnostic Radiology: An International Code of Practice. Technical Reports Series No. 457. Viena (Austria). 2007
- ⁷⁴ Dance DR. Monte Carlo calculation of conversion factors for the estimation of mean glandular breast dose. Phys. Med. Biol. 1990 35(9):1211-9.
- ⁷⁵ American College of Radiology (1999) Mammography Quality Control Manual. American College of Radiology, Reston
- ⁷⁶ Sechopoulos I, Sabol JM, Berglund J, Bolch WE, Brateman L, Christodoulou E et al. Radiation dosimetry in digital breast tomosynthesis: report of AAPM Tomosynthesis Subcommittee Task Group 223. Med. Phys. 2014 41(9):091501. DOI:10.1118/1.4892600.
- ⁷⁷ Wu X, Barnes GT, Tucker DM. Spectral dependence of glandular tissue dose in screen-film mammography. Radiology. 1991 179(1):143-8. DOI:10.1148/radiology.179.1.2006265–148
- ⁷⁸ Wu X, Gingold EL, Barnes GT, Tucker DM. Normalized average glandular dose in molybdenum target-rhodium filter and rhodium target-rhodium filter mammography. Radiology. 1994 193(1):83-9. DOI:10.1148/radiology.193.1.8090926–89.
- ⁷⁹ Boone JM. Normalized glandular dose (DgN) coefficients for arbitrary x-ray spectra in mammography: Computer-fit values of Monte Carlo derived data. Med. Phys. 2002 29(5):869-75. DOI:10.1118/1.1472499–875.
- ⁸⁰ Sechopoulos I, Suryanarayanan S, Vedantham S, D'Orsi C, Karellas A. Computation of the glandular radiation dose in digital tomosynthesis of the breast, Med. Phys. 2007 34(1):221-32. DOI:10.1118/1.2400836–232.
- ⁸¹ Feng SS, Sechopoulos I. Clinical digital breast tomosynthesis system: dosimetric characterization. Radiology. 2012 263(1):35-42. DOI:10.1148/radiol.11111789.
- ⁸² Geise RA, Palchevsky A. Composition of mammographic phantom materials. Radiology. 1996 198(2):347-50. DOI:10.1148/radiology.198.2.8596830.
- ⁸³ Young KC, Ramsdale ML, Bignall F. Review of dosimetric methods for mammography in the UK breast screening programme. Radiat. Prot. Dosim. 1998 80(1-3):183–6
- ⁸⁴ Klein R, Aichinger H, Dierker J, Jansen JT, Joite-Barfuss S, Säbel M et al. Determination of average glandular dose with modern mammography units for two large groups of patients. Phys. Med. Biol. 1997 42(4):651-71.
- ⁸⁵ Dance DR, Skinner CL, Young KC, Beckett JR, Kotre CJ. Additional factors for the estimation of mean glandular breast dose using the UK mammography dosimetry protocol. Phys. Med. Biol. 2000 45(11):3225-40.
- ⁸⁶ American College of Radiology. Sickles, EA, D'Orsi CJ, Bassett LW et al. ACR BI-RADS® mammography. In: ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology: 2013.
- ⁸⁷ Yaffe MJ. Mammographic density. Measurement of mammographic density. Breast Cancer Res. Research 2008 10(3):209. DOI:10.1186/bcr2102.
- ⁸⁸ Hartman K, Highnam R, Warren R, Jackson V. Volumetric assessment of breast tissue composition from FFDM images. In Lecture Notes in Computer Science (2008).Vol. 5116 LNCS, pp. 33-39.

-
- ⁸⁹ Highnam R, Brady M, Yaffe MJ, Karssemeijer N, Harvey J. Robust Breast Composition Measurement – VolparaTM. In: Martí J, Oliver A, Freixenet J, Martí R. (eds) Digital Mammography. IWDM 2010. Lecture Notes in Computer Science, vol 6136. Springer, Berlin, Heidelberg.
- ⁹⁰ Ekpo EU, McEntee MF. Measurement of breast density with digital breast tomosynthesis - a systematic review. *Br J Radiol.* 2014 87(1043):20140460. DOI:10.1259/bjr.20140460.
- ⁹¹ Yaffe MJ, Boone JM, Packard N, Alonzo-Proulx O, Huang SY, Peressotti CL et al. The myth of the 50-50 breast. *Med. Phys.* 2009 36(12):5437-43. DOI:10.1118/1.3250863.
- ⁹² Dance DR, Young KC, van Engen RE. Further factors for the estimation of mean glandular dose using the United Kingdom, European and IAEA dosimetry protocols. *Phys. Med. Biol.* 2009; 54: 4361–72.
- ⁹³ Dance DR, Young KC, van Engen RE. Estimation of mean glandular dose for breast tomosynthesis: factors for use with the UK, European and IAEA breast dosimetry protocols. *Phys. Med. Biol.* 2011 56(2):453-71. DOI:10.1088/0031-9155/56/2/011.
- ⁹⁴ Spangler M, Zuley ML, Sumkin JH, Abrams G, Ganott MA, Hakim C et al. Detection and classification of calcifications on digital breast tomosynthesis and 2D digital mammography: a comparison. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 196(2):320-4. DOI:10.2214/AJR.10.4656.
- ⁹⁵ Kopans DD, Gavenonis S, Halpern E, Moore R. Calcifications in the breast and digital breast tomosynthesis. *Breast J.* 2011 17(6):638-44. DOI:10.1111/j.1524-4741.2011.01152.x.
- ⁹⁶ Das M, Gifford HC, O'Connor JM, et al. Evaluation of a variable dose acquisition technique for microcalcification and mass detection in digital breast tomosynthesis. *Med Phys.* 2009 36(6):1976. DOI:10.1118/1.3116902
- ⁹⁷ Nishikawa RM, Reiser I, Seifi P, Vyborny CJ. A new approach to digital breast tomosynthesis for breast cancer screening. *Proc. SPIE 6510, Medical Imaging 2007: Physics of Medical Imaging*, 65103C DOI:10.1117/12.713677.
- ⁹⁸ Diekmann F, Meyer H, Diekmann S, Puong S, Muller S, Bick U et al. Thick slices from tomosynthesis data sets: phantom study for the evaluation of different algorithms. *J Digit Imaging.* 2009 22(5):519-26. DOI:10.1007/s10278-007-9075-y526.
- ⁹⁹ Bernard S, Iordache R, Souchay H. Method for processing tomosynthesis acquisitions in order to obtain a representation of the contents of an organ." US Patent Application US20110150178 A1 (2011).
- ¹⁰⁰ Skaane P, Bandos AIA, Eben EB, Jebson IN, Krager M, Haakenaasen UE et al. Two-View digital breast tomosynthesis screening with synthetically reconstructed projection images: comparison with digital breast tomosynthesis with full-field digital mammographic images. *Radiology.* 2014 271(3):655-63. DOI:10.1148/radiol.13131391.
- ¹⁰¹ Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MG, Willsher P, Cooke J, Duncan KAM et al. Accuracy of digital breast tomosynthesis for depicting breast cancer subgroups in a UK retrospective reading study (TOMMY Trial). *Radiology.* 2015 277(3):697-706. DOI:10.1148/radiol.2015142566.
- ¹⁰² Ren B, Ruth C, Stein J, Smith A, Shaw I, Jing Z. Design and performance of the prototype full field breast tomosynthesis system with selenium-based flat panel detector. *Proc. SPIE 5745, Medical Imaging 2005: Physics of Medical Imaging*, 550 (2005); DOI:10.1117/12.595833.
- ¹⁰³ Bissonnette M, Hansroul M, Masson E, Savard S, Cadieux S, Warmoes P et al. Digital breast tomosynthesis using an amorphous selenium flat panel detector. *Proc. SPIE 5745, Medical Imaging 2005: Physics of Medical Imaging*, 529 (August 30, 2005); DOI:10.1117/12.601622
- ¹⁰⁴ Maidment A D A, Ullberg C, Lindman K, Adelöw L, Egerström J, M Eklund et al. Evaluation of a photon-counting breast tomosynthesis imaging system. *Proc. SPIE 5745, Medical Imaging 2005: Physics of Medical Imaging*, (2005); DOI:10.1117/12.597317
- ¹⁰⁵ Zhang YH, Chan HP, Sahiner B, Wei J, Goodsitt MM, Hadjiiski LM et al. A comparative study of limited-angle cone-beam reconstruction methods for breast tomosynthesis. *Med. Phys.* 2006 33:3781–3795. DOI:10.1118/1.223754
- ¹⁰⁶ Dance DR, Strudley CJ, Young KC, Oduko JM, Whelehan PJ, Mungutroy EHL. Comparison of Breast Doses for Digital Tomosynthesis Estimated from Patient Exposures and Using PMMA Breast Phantoms. En: Maidment ADA, Bakic PR and Gavenonis S (Eds.).IWDM 2012, LNCS 7361, pp. 316–321, 2012. (Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012). DOI:10.1007/978-3-642-31271-7_41
- ¹⁰⁷ Olgar T, Kahn T, Gosch D. Average glandular dose in digital mammography and breast tomosynthesis. *Rofo.* 2012 184(10):911-8. DOI:10.1055/s-0032-1312877
- ¹⁰⁸ Bouwman RW, van Engen RE, Young KC, den Heeten GJ, Broeders MJ, Schopphoven S et al. Average glandular dose in digital mammography and digital breast tomosynthesis: comparison of phantom and patient data. *Phys Med Biol.* 2015 60(20):7893-907. DOI:10.1088/0031-9155/60/20/7893

- ¹⁰⁹ Svahn TM, Houssami N, Sechopoulos I, Mattsson S. Review of radiation dose estimates in digital breast tomosynthesis relative to those in two-view full-field digital mammography. *Breast*. 2015 24(2):93-9. DOI:10.1016/j.breast.2014.12.002.
- ¹¹⁰ Gur D, Zuley ML, Anello MI, Rathfon GY, Chough DM, Ganott MA, et al. Dose reduction in digital breast tomosynthesis (DBT) screening using synthetically reconstructed projection images: An observer performance study. *Acad Radiol*. 2012 19(2):166-71. DOI:10.1016/j.acra.2011.10.003
- ¹¹¹ Zuley ML, Guo B, Catullo VJ, Chough DM, Kelly AE, Lu AH, et al. Comparison of two-dimensional synthesized mammograms versus original digital mammograms alone and in combination with tomosynthesis images. *Radiology*. 2014 271(3): 664-71. DOI:10.1148/radiol.13131530.
- ¹¹² Nelson JS, Wells JR, Baker JA, Samei E. How does c-view image quality compare with conventional 2D FFDM?. *Med Phys*. 2016;43(5):2538. DOI:10.1118/1.4947293.
- ¹¹³ Ikejima LC, Glick SJ, Choudhury KR, Samei E, Lo JY. Assessing task performance in FFDM, DBT, and synthetic mammography using uniform and anthropomorphic physical phantoms. *Med Phys*. 2016 43(10):5593. DOI:10.1118/1.4962475.
- ¹¹⁴ Rowlands J A, Yorkston. J Flat panel detectors for digital radiography Handbook of Medical Imaging ed J Beutel et al Vol 1 (Physics and psychophysics) (Bellingham, DC: SPIE) 2000 p 244
- ¹¹⁵ Mackenzie A, Marshall NW, Hadjipanteli A, Dance DR, Bosmans H, Young KC. Characterisation of noise and sharpness of images from four digital breast tomosynthesis systems for simulation of images for virtual clinical trials. *Phys Med Biol*. 2017 62(6):2376-2397. DOI:10.1088/1361-6560/aa5dd9.
- ¹¹⁶ Ren B, Wu T, Smith A, Ruth C, Niklason L, Jing Z et al. The Dependence of Tomosynthesis Imaging Performance on the Number of Scan Projections. In: Astley S.M., Brady M., Rose C., Zwigelaar R. (eds) *Digital Mammography. IWDM 2006. Lecture Notes in Computer Science*, vol 4046. Springer, Berlin, Heidelberg.
- ¹¹⁷ Ren B, Wu T, Smith A, Ruth C, Niklason L, Jing Z et al. Design and performance of the prototype full field breast tomosynthesis system with selenium based flat panel detector. *Proc. SPIE 5745, Medical Imaging 2005: Physics of Medical Imaging*, pp. 517–524. DOI:10.1117/12.595833.
- ¹¹⁸ Mertelmeier T, Orman J, Haerer W, Dudam MK. Optimizing filtered backprojection reconstruction for a breast tomosynthesis prototype device. *SPIE 2006. 6142:61420F*. DOI:10.1117/12.651380.
- ¹¹⁹ Reiser I, Bian J, Nishikawa RM, Sidky EY, Pan X. Comparison of reconstruction algorithms for digital breast tomosynthesis. *arXiv:0908.2610 [physics.med-ph]* <https://arxiv.org/abs/0908.2610> (Consultado 07/10/2017)
- ¹²⁰ Nosrati A, Yang K, Aminololama-Shakeri S, Boone JM. Comprehensive assessment of the slice sensitivity profiles in breast tomosynthesis and breast CT. *Med Phys* 2012 39(12): 7254-7261. DOI: 10.1118/1.4764908
- ¹²¹ Samei E, Murphy S, Richard S. Assessment of multi-directional MTF for breast tomosynthesis. *Phys Med Biol*. 2013 58(5):1649-61. DOI:10.1088/0031-9155/58/5/1649.
- ¹²² Bouwman RW, Diaz O, van Engen RE, Young KC, den Heeten GJ, Broeders MJ, et al. Phantoms for quality control procedures in digital breast tomosynthesis: dose assessment. *Phys Med Biol*. 2013 58(13):4423-38. DOI:10.1088/0031-9155/58/13/4423.
- ¹²³ McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:1159–1169. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-06-0034.
- ¹²⁴ Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356:227–236. DOI:10.1056/NEJMoa062790.
- ¹²⁵ Byng JW, Yaffe MJ, Jong RA, Shumak RS, Lockwood GA, Trichler DL et al. Analysis of mammographic density and breast cancer risk from digitized mammograms. *RadioGraphics* 1998 18(6):1587–1598.
- ¹²⁶ Yaffe MJ, Boone JM, Packard N, Alonzo-Proulx O, Huang SY, Peressotti CL et al. The myth of the 50-50 breast. *Med Phys* 2009 36:5437–5443.
- ¹²⁷ Klein R, Aichinger H, Dierker J, et al. Determination of average glandular dose with modern mammography units for two large groups of patients. *Phys Med Biol* 1997; 42:651–671.
- ¹²⁸ Highnam R, Brady M, Yaffe MJ, Karssemeijer N, Harvey J. Robust breast composition measurement—Volpara. In: Martí J, Oliver A, Freixenet J, et al., eds. *Digital Mammography. Proceedings of 10th International Workshop*. Switzerland: Springer International Publishing, 2010; 342–349. DOI:10.1007/978-3-642-13666-5_46.
- ¹²⁹ Hartman K, Highnam R, Warren R, Jackson V. Volumetric assessment of breast tissue composition from FFDM images. In: Krupinsky E, ed. *Digital Mammography. Proceedings of 9th International Workshop*. Switzerland: Springer International Publishing, 2008; 33–39. DOI:10.1007/978-3-540-70538-3_5.

-
- ¹³⁰ Ekpo EU, McEntee MF. Measurement of breast density with digital breast tomosynthesis—a systematic review. *Br J Radiol* 2015 87:1043. DOI:10.1259/bjr.20140460.
- ¹³¹ Tagliafico A, Tagliafico G, Astengo D, Cavagnetto F, Rosasco R, Rescinito G et al. Mammographic density estimation: one-to-one comparison of digital mammography and digital breast tomosynthesis using fully automated software. *Eur Radiol* 2012; 22:1265–1270. DOI:10.1007/s00330-012-2380-y
- ¹³² van der Waal D, den Heeten GJ, Pijnappel RM, Schuur KH, Timmers JMH, Verbeek ALM et al. Comparing Visually Assessed BI-RADS Breast Density and Automated Volumetric Breast Density Software: A Cross-Sectional Study in a Breast Cancer Screening Setting. *PLoS ONE* 2015;10(9): e0136667. DOI:10.1371/journal.pone.0136667
- ¹³³ Morrish OW, Tucker L, Black R, Willsher P, Duffy SW, Gilbert FJ. Mammographic breast density: comparison of methods for quantitative evaluation. *Radiology* 2015; 275:356–365. DOI:10.1148/radiol.14141508
- ¹³⁴ Ciatto S, Bernardi D, Calabrese M, Durando M, Gentilini MA, Mariscotti G et al. A first evaluation of breast radiological density assessment by QUANTRA software as compared to visual classification. *Breast* 2012 21:503–506. DOI:10.1016/j.breast.2012.01.005.
- ¹³⁵ D’Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA et al. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology; 2013.

